FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 91

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'AEROSOLTHERAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 26 Juillet 1955

PAR

Robert COURTIEUX

Né le 12 Septembre 1926 à Marseille (B.-du-Rh.)

Ancien Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur MATTEI	*Président*
	le Professeur RECORDIER	*Assesseurs*
	le Professeur ROUX	
	le Professeur DOR	
	le Docteur DUMONT	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'AEROSOLTHERAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'AEROSOLTHERAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 26 Juillet 1955

PAR

Robert COURTIEUX

Né le 12 Septembre 1926 à Marseille (B.-du-Rh.)

Ancien Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur MATTEI	*Président*
	le Professeur RECORDIER	*Assesseurs*
	le Professeur ROUX	
	le Professeur DOR	
	le Docteur DUMONT	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 5

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de cours honoraire : M. TIAN

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* M^lle^ PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	MOIROUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	POURSINES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER J.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine préventive	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	CARCASSONNE
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS
J. MERCIER
MOURGUE
LISSITZKY

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA
MARONNEAUD
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

Agrégés libres

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
IMBERT

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférence

Anatomie pathologique ..... M. PAYAN
Histologie ..... M. STAHL
Botanique et Cryptogamie ..... M. BERNARD

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique Urologique ..... M. CHAUVIN

A la mémoire de mon Grand-Oncle :

LE DOCTEUR N. MARTELLI

A MON PERE,

A MA MERE,

A MA FIANCEE,

A MON FRERE,

A MA GRAND'MERE,

A TOUS LES MIENS.

A mon Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Ch. MATTEI

J'ai enfin l'occasion — bien tardive — de vous exprimer mes remerciements pour l'enseignement lumineux reçu dans votre service et à votre contact au tout début de mes études médicales.

Vous me faites aujourd'hui, par surcroît, l'honneur de présider mon Jury de Thèse. Veuillez trouver ici, pour tout, l'expression de ma reconnaissance.

A mon Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RECORDIER

Autant qu'un Maître, vous avez été pour moi un ami. Votre bienveillance ne s'est jamais démentie et c'est avec le sentiment de vous devoir beaucoup que je vous exprime aujourd'hui ma reconnaissance la plus profonde.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUX

A la Faculté comme à l'Hôpital, l'intérêt de votre enseignement et la cordialité de votre abord font de vous un Maître idéal.

Je vous remercie de bien vouloir aujourd'hui juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DOR

J'ai eu le privilège de vous connaître et dans votre service et à la Faculté où la clarté de votre enseignement et le charme de votre personnalité ne pouvaient être ignorés de quiconque.

Votre présence dans ce Jury de Thèse m'est un grand honneur dont je vous remercie.

Monsieur le Docteur G. DUMON

Vous avez su, au cours de plus de trois ans de travail commun, m'apprendre, autant que la pneumologie, la signification même du « métier médical ». Vous avez été pour moi bien plus qu'un Maître.

Je ne puis vous offrir, en échange de vos multiples bienfaits, de votre paternelle bienveillance et de votre exemple que mes respectueux remerciements et mon profond attachement.

À Monsieur le Docteur M. WARNERY
Médecin Directeur du Sanatorium du Petit-Arbois

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur PAOLI,
Monsieur le Professeur IMBERT,
Monsieur le Docteur JAYLE,
Monsieur le Docteur ISEMEIN,
Monsieur le Docteur BATTESTI,
Monsieur le Docteur HUGUET,
Monsieur le Docteur BONNAL,
Monsieur le Docteur CARREGA,
Monsieur le Docteur GASTON,

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

A mes Maîtres à la Faculté :

Monsieur le Professeur MOIROUD,
Monsieur le Professeur GIRAUD,
Monsieur le Professeur MATTEI,
Monsieur le Professeur CHOSSON,

pour l'enseignement de base qu'ils m'ont donné lors de mes trois premières années d'études médicales.

A Monsieur le Docteur P. MOUREN

J'ai apprécié, outre ses merveilleuses qualités de clinicien et de pédagogue, la simplicité de son accueil.

La bonté dont il ne cesse de faire preuve à mon égard m'attache de plus en plus à ce véritable Médecin. Qu'il veuille trouver ici un bien faible témoignage de ma reconnaissance.

A mes amis :

Le Docteur A. ZAFIROPOULO,

Le Docteur J.-L. CODACCIONI,

Monsieur J. ALBERTI,

Monsieur J. FAU.

dont la bonne humeur et les qualités solides me furent et me sont encore bien précieuses.

Au Personnel soignant et administratif
du Service de Pneumo-Phtisiologie du Docteur DUMON,
à l'Hôpital Sainte-Marguerite,

pour l'aide amicale et souriante qu'il a apportée à ce travail pendant plus de deux ans.

INTRODUCTION

L'essor de l'Aérosolthérapie et ses succès multiples dans les différentes spécialités médicales firent naître voici quelques années les plus grands espoirs quant à ses possibilités en phtisiologie.

Le bonheur que rencontre la méthode dans le traitement des diverses affections microbiennes broncho-pulmonaires, joint à l'apparition encore récente des grands médicaments antituberculeux, paraissaient encourager cet optimisme.

En fait, les quelques tentatives d'aérosols de streptomycine qui furent faites en France et à l'étranger furent loin de se montrer concluantes.

Cependant, ce procédé d'administration était a priori séduisant : il devait permettre d'attaquer la maladie tuberculeuse sous son aspect de « lésion locale », et l'association à ces nébulisations des traitements généraux courants, destinés à la « maladie générale », devait pouvoir réaliser une thérapeutique hautement efficace de l'affection.

Ces aérosols d'antibiotiques furent donc tentés dans le Service du Dr Dumon, à l'Hôpital Sainte-Marguerite. Les nébulisations de P.A.S. et de streptomycine restèrent là comme ailleurs sans effet.

Toujours dans l'esprit d'un traitement local de la tuberculose pulmonaire, les travaux du Service s'orientèrent alors vers la cure des lésions bacillaires limitées par les instillations d'antibiotiques à l'aide de la sonde de Métras. Là encore, les statistiques furent particulièrement décevantes. Un seul succès fut enregistré, après plus de soixante séances d'ailleurs : fermeture d'une caverne résiduelle sous thoracoplastie. Cette technique fut abandonnée devant la pauvreté de ses résultats.

C'est alors que la question de l'aérosolthérapie antituberculeuse devait revenir à l'ordre du jour, après plusieurs publications étrangères.

Lass faisait connaître quelques succès des nébulisations antibiotiques, de même que Ehlert. Tous deux, en plus de la streptomycine, faisaient agir dans leur traitement un facteur de diffusion alors récemment commercialisé, l'hyaluronidase.

Les essais furent repris dans le Service du Dr Dumon. L'hyaluronidase, mêlée à la solution à nébuliser, s'avéra être un facteur décisif du succès de la méthode.

Dès le mois de juillet 1952, une vingtaine de malades hospitalisés dans le service furent soumis aux aérosols d'antibiotiques-hyaluronidase. Par ailleurs, les médecins du Sanatorium Départemental du Petit-Arbois mettaient en train une expérience comparable, sous la direction du Dr M. Warnery, et devaient faire connaître leurs deux premiers succès en novembre 1952.

En janvier 1953, le Dr Dumon présentait vingt-trois dossiers dont les conclusions paraissaient encourageantes, malgré la gravité et le caractère rebelle des lésions soumises à ce traitement.

Et alors que la majorité des phtisiologues, encore défavorablement impressionnés par les aérosols d'antibiotiques sans hyaluronidase, avaient renoncé à ce mode d'administration, on était poussé dans une voie tout à fait opposée par quelques succès incontestables remportés dans des conditions difficiles.

La condition indispensable à l'efficacité des aérosols est donc la présence d'hyaluronidase en leur sein. Nous reviendrons sur un autre point fort important : le malade doit recevoir des aérosols « vrais » (Paraf) obéissant à certaines caractéristiques physiques bien précises ; sans celles-ci, le médicament n'arrive pas au parenchyme pulmonaire et ne saurait être susceptible d'agir.

Quoi qu'il en soit, devant les premiers résultats, un nombre de plus en plus grand de malades furent soumis aux aérosols de Dihydrostreptomycine ou d'isoniazide.

Le nombre de dossiers dont dispose le service du Dr Dumon dépasse actuellement trois cents. Le recul, indispensable pour juger à leur réelle valeur les résultats, avoisine trois ans.

Il nous est donc permis, à l'heure actuelle, de faire quelques considérations valables sur ce mode d'administration des antibiotiques, tentant ainsi de donner aux aérosols une place qui semble leur revenir légitimement dans l'arsenal thérapeutique phtisiologique.

I. — TECHNIQUE

La technique d'aérosolthérapie actuellement employée dans le service du Dr Dumon paraît, après près de trois ans d'expériences et de tâtonnement, être au point dans ses grandes lignes. Elle sera décrite séparément pour les nébulisations dites « discontinues » et pour les « subcontinues ».

Le traitement par voie aérienne étant pratiquement toujours doublé d'un traitement général, les thérapeutiques associées feront l'objet du paragraphe suivant.

Enfin, nous dirons un mot des incidents et accidents qui, nous le verrons, demeurent fort rares, et ne justifient pas, de ce fait, un chapitre particulier.

A. - TECHNIQUE DES AÉROSOLS DISCONTINUS

Ce sont les aérosols discontinus qui restent le plus couramment employés. Ils permettent l'utilisation d'une gamme d'antibiotiques très variée, et qui ne cesse d'ailleurs de s'enrichir.

1° Appareillage.

Il comprend le gaz-véhicule et sa source, ainsi que le dispositif de nébulisation, l'habituelle « pipette » à aérosols.

a) *Le gaz le plus souvent utilisé comme véhicule est ici l'air*, ce type de nébulisation ne traitant pas de tuberculoses gravissimes très dyspnéisantes.

En milieu hospitalier, cet air sous pression est obtenu à partir d'obus de grand modèle qui, d'un emploi fort simple, offrent aussi l'avantage de pouvoir alimenter plusieurs nébulisateurs.

Cependant leur poids, leur volume, l'obligation de les remplacer assez fréquemment les rendent d'une utilisation malaisée à domicile. On leur préférera dans ce cas les compresseurs électriques, malheureusement trop souvent sujets à des fuites ou à d'autres défaillances mécaniques.

b) *C'est bien rarement que l'oxygène est employé* dans les aérosols discontinus. On l'utilise aussi à partir d'un obus d'oxygène comprimé.

c) *Le nébulisateur* employé est une pipette de pyrex dont le malade tient l'extrémité supérieure à la bouche. De nombreuses variétés en ont été décrites et fabriquées. Toutes nous ont semblé également satisfaisantes, dans la mesure où elles étaient susceptibles de fournir des aérosols « vrais » tels que les définit Paraf. Il est en effet nécessaire de disposer d'

« ... un appareillage permettant la production d'aérosols « stables, à micelles calibrées de 0,5 à 2 μ (car les plus petites « sont rejetées et les plus grandes arrêtées prématurément) « et de charge électro-négative exclusive (ce qui évite les « précipitations par attraction inter-micellaire et le décharr- « gement rapide dans l'alvéole, qui elle aussi serait électro- « négative). »

L'étude granulométrique n'ayant pu être faite à l'hôpital, on y a employé n'importe lequel des dispositifs capable de donner, à partir d'une solution de mercurochrome à 2 %, un aérosol ne tachant pas le papier à la sortie de l'appareil, et encore visible à l'extrémité d'un tuyau de caoutchouc de un mètre de longueur.

2° Les produits employés.

Ce n'est pas sur le P.A.S. que porte l'essentiel de ce travail. Il nous a semblé en effet que ce produit administré en aérosols nécessitait des doses importantes et que, d'autre part, même la solution stabilisée, a tendance à s'oxyder pendant la nébulisation, perdant ainsi une grande partie de ses possibilités thérapeutiques. Aussi l'avons-nous assez peu employé, et jamais isolément.

Les malades furent soumis le plus souvent soit à l'isoniazide, soit à la dihydrostreptomycine.

a) *La dihydrostreptomycine.* — Elle fut le premier médicament nébulisé dans le service, mêlée à de l'hyaluronidase. Nous le verrons, elle a été à l'origine de quelques excellents résultats.

Actuellement, elle est très peu employée seule, son association avec l'isoniazide donnant un brouillard antibiotique plus efficace chez les malades déjà traités.

b) *L'isoniazide,* par contre, est très souvent nébulisée sans autre médicament. Son action chez les malades « neufs », jamais traités auparavant, est comparable à celle de la solution mixte que nous décrirons plus bas. Quelle que soit sa présentation, son efficacité est la même pourvu que la dose nécessaire soit employée.

c) *La solution dite « mixte »*, comprenant isoniazide et dihydrostreptomycine, est aussi souvent utilisée, sinon plus, que l'isoniazide seule. Elle offre l'avantage de réaliser sur le

plan local une « association » utile chez les tuberculeux déjà soumis aux nébulisations ou seulement aux antibiotiques administrés par voie générale.

d) *L'hyaluronidase* enfin est le complément obligatoire de tout mélange antibiotique destiné à être aérosolisé. Son mécanisme d'action sera envisagé ultérieurement. Quant à la variété du produit employé, elle semble importer peu, tous donnant le même résultat.

3° Les doses.

Après une période de quelques mois, on est arrivé aux chiffres optima suivants pour le dosage de chaque aérosol, le rythme et la durée des séances.

— *Le nombre d'aérosols quotidiens* est de deux à quatre. Il sera de quatre lorsqu'une tuberculose très évolutive ne justifie cependant pas (ou ne justifie plus) l'aérosolthérapie subcontinue. A l'opposé, les « traitements d'entretien » utilisent deux séances quotidiennes.

— *La durée de la nébulisation* varie avec le volume de la solution et se tient, selon le cas, entre dix et vingt minutes.

— *La posologie* pour chaque antibiotique est la suivante pour chacune des nébulisations :

— Dihydrostreptomycine : 0,50 gr. (à dissoudre dans de l'eau bi-distillée, ou du sérum, ou de l'hyaluronidase quand elle est employée seule ; ou à mélanger à la solution d'isoniazide dans les aérosols mixtes).

— Isoniazide : 0,125 milligrammes (à mêler à de l'hyaluronidase en poudre, en ajoutant si besoin la quantité suffisante de solvant de l'hyaluronidase pour atteindre le volume voulu de solution).

— *P.A.S. stabilisé :* 1 gr. (n'est pas employé seul mais toujours associé soit à la dihydrostreptomycine, soit à l'isoniazide, soit surtout à la néomycine).

Lorsque isoniazide, P.A.S., dihydrostreptomycine sont mélangés, leur dosage reste le même que lorsqu'ils sont utilisés isolément.

— *L'hyaluronidase* enfin est mêlée aux médicaments, quel que soit le type d'aérosol choisi.

Nous avouons notre embarras pour fixer la dose correcte de ce principe. En effet, les unités de ce produit sont différentes selon les travaux et leur correspondance difficile à établir. C'est un peu empiriquement que l'on emploie selon le cas :

Soit 2,5 U.R.V.,
» 150 U.T.R.,
» 250 U. Schwenk,
» 2 U. Cruet s'il s'agit de Sprédine.

— *Le volume de la solution* est toujours assez minime et varie entre deux et sept centimètres cubes pour chaque séance. Nous avons vu qu'elle était constituée soit par l'un de ses constituants actifs (isoniazide par exemple), soit par le solvant de l'hyaluronidase, soit par du sérum physiologique ou de l'eau bi-distillée.

B. - TECHNIQUE DES AÉROSOLS SUBCONTINUS

Ils sont réservés, en principe, à des tuberculoses gravissimes, très évolutives, dyspnéisantes, et qui exigent de « faire feu de tout bois », de mettre en œuvre toutes les ressources connues de la thérapeutique.

De plus en plus, cependant, se créent des indications de choix, à côté de ces indications de nécessité et l'on soumet de plus en plus à la « cloche » des malades de pronostic bien moins fâcheux. Nous reviendrons sur ce point.

1° L'appareillage.

Il diffère du précédent par le montage de la pipette. Celle-ci est fixée à la paroi postérieure d'une cloche à oxygène en plexiglass ; son extrémité supérieure, qui donne issue aux produits aérosolisés, y pénètre seule, par l'orifice normalement réservé à l'arrivée du tube à oxygène.

2° Le gaz véhicule.

C'est l'oxygène qui est habituellement employé, joignant à son rôle de véhicule, un rôle eupnéisant de grande importance chez les insuffisants respiratoires que traite en général la « cloche ».

3° Le produit nébulisé.

Le produit actif ne peut être ici que l'isoniazide. On n'ose en effet exposer le visage des malades à un brouillard de dihydrostreptomycine lorsqu'on connaît les accidents oculaires et cutanés que ce médicament peut entraîner, même à distance.

On nébulise donc à l'intérieur de cette cloche où respire le malade une solution à 5 % d'isoniazide mêlée à 10 U. Cruet de Sprédine par exemple, en renouvelant le mélange au fur et à mesure de son épuisement, de telle sorte que (sauf

pendant la nuit et les heures des repas) le patient respire en permanence un mélange d'oxygène et d'antibiotiques.

La pipette demande en général à être rechargée trois fois dans les vingt-quatre heures.

C. - LES TRAITEMENTS ASSOCIÉS

Malgré l'idée prédominante d'un traitement local de la tuberculose pulmonaire, on ne pouvait cependant ignorer le côté « maladie générale » de cette affection.

Il n'était donc pas question de supprimer aux patients le bénéfice des traitements habituels, et de négliger de plus l'intérêt des associations d'antibiotiques.

Rares furent donc les tuberculeux du service qui ne furent, d'emblée, traités que par aérosols. Le traitement est en général complété le premier mois surtout, soit par des perfusions quotidiennes de cinq cents centimètres cubes de P.A.S., soit par des injections quotidiennes ou tri-hebdomadaires de dihydrostreptomycine (à la dose de 1 g. à 1,50 g.), soit par de l'isoniazide per os à la dose habituelle de cinq milligrammes par kilo de poids et par jour.

Toutefois, si ce traitement s'impose au début concurremment à l'aérosolthérapie, constituant une thérapeutique « d'attaque », après quelques semaines de soins, nombre de nos sujets se voient supprimer peu à peu tout antibiotique non administré par voie aérienne. La chose ne va pas bien entendu sans la plus grande prudence, ni sans qu'une étroite surveillance radio-clinique n'entoure le malade dans cette période de transition.

LES ACCIDENTS ET INCIDENTS

Si nous plaçons dans ce chapitre de technique les accidents de l'aérosolthérapie, c'est que cette partie de notre travail ne paraît pas appeler de grands développements et ne saurait constituer la matière d'un chapitre particulier. Il n'y a en effet pratiquement jamais d'ennuis au cours de l'aérosolthérapie antituberculeuse.

Le nombre d'aérosols dépasse certainement 100.000 dans le service. Deux cas seulement valent d'être rapportés.

— L'un survenu au Sanatorium du Petit-Arbois a consisté en une dyspnée avec bronchorrhée pendant six jours. (Cependant, étant donné le nombre de cas traités sans incidents, il semble difficile d'établir une relation de cause à effet entre ce fait, très banal d'ailleurs chez les tuberculeux, et les aérosols.)

— L'autre a été un cas d'eczéma de la face chez un malade sensibilisé à la streptomycine et traité par des nébulisations de streptomycine — 605.

L'expérience montre en outre que les hémoptysies ne sont pas plus à redouter que dans les thérapeutiques habituelles, non plus que les perforations pleuro-pulmonaires chez les cavitaires soumis aux aérosols.

On peut parfois noter dans les premiers jours du traitement une sensation de sécheresse de la bouche, voire d'irritation laryngée, qui cèdent d'ailleurs spontanément sans que l'on ait à interrompre les nébulisations.

II. — LES CRITÈRES DE JUGEMENT

La méthode a été jugée au triple point de vue clinique, bactériologique (et plus généralement paraclinique) et enfin radiologique. Voyons la valeur respective de chacun de ces critères, puis le mode de classification des résultats.

A. - LES CRITÈRES CLINIQUES

Il est certes intéressant de voir disparaître la fièvre, diminuer le volume de l'expectoration, augmenter l'appétit, les forces et le poids.

Cependant, chez les hospitalisés récents, le mauvais état général ne reconnaît souvent pas la seule tuberculose comme cause. La sous-alimentation, le surmenage, la misère y ont participé pour une large part et il est normal que le repos et une alimentation normale soient suffisants pour faire assister à des « récupérations » spectaculaires. Les traitements par voie générale, associés au début aux aérosols, ont d'autre part précipité la chute thermique et il est difficile dans ce cas de tenir grand compte des données fournies par la clinique. Nous ne ferons donc pas état dans notre étude statistique des modifications de l'état général.

Deux points cependant sont à préciser :

1) Dans nos résultats dits « excellents », nous n'avons pas fait figurer les sujets chez qui, malgré la guérison radiographique, un mauvais état clinique persistait car,

2) On doit retenir la signification péjorative au point de vue pronostique du défaut de la reprise pondérale malgré une amélioration radiologique importante.

B. - LES CRITÈRES BACTÉRIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Nous n'avons pas fait une place plus large, dans nos résultats statistiques, aux stérilisations de l'expectoration ou du liquide gastrique, à la diminution de la vitesse de sédimentation globulaire, à la normalisation de la formule sanguine.

Ces modifications sont encore le résultat habituel des traitements classiques que nous associons aux aérosols chez les malades « au début ».

Nous avons retenu au contraire la persistance des stigmates bactériologiques et biologiques dans certains cas, parmi les résultats défavorables, sans porter en faveur de la méthode les régressions, même rapides, de ces signes.

C. - LES CRITÈRES RADIOLOGIQUES

Nous en avons fait le témoignage le plus important de la valeur de l'aérosolthérapie.

Nos statistiques ont été dressées d'après les modifications des radiographies standards et des tomographies.

Les malades traités sont en général radiographiés après dix jours de nébulisation (pour avoir presque d'emblée un aperçu de ce que doit « donner » la méthode et apporter éventuellement une modification au traitement du début) puis régulièrement toutes les trois semaines.

Les tomographies sont faites bien entendu aussi souvent qu'il est nécessaire chez les sujets porteurs de lésions devenues difficiles à distinguer sur les films standards.

D. - CLASSIFICATION DES RÉSULTATS

Les aspects radiologiques ont permis de séparer naturellement nos dossiers en

— résultats nuls,
— résultats favorables.

1° Résultats nuls.

Ici se placent non seulement les cas qui ont empiré pendant le traitement, et les cas inchangés par le traitement, ceux qui offrent une image radiologique non modifiée malgré une reprise de l'état général et une amélioration sur les plans bactériologique et biologique.

C'est très souvent le cas des tuberculoses dites « invétérées » ; nous y reviendrons.

2° Résultats favorables.

Ils ont été séparés en trois degrés :

a) *Résultats excellents.* — Le nettoyage radiologique y est complet, il y a « guérison » radiographique et tomographique.

Il va de soi que la reprise de l'état général, la négativation des bacilloscopies et une vitesse de sédimentation globulaire normale sont ici constants (et d'ailleurs nécessaires pour que le résultat soit classé « excellent »).

b) *Résultats très bons.* — L'amélioration radiologique y est nette avec un nettoyage très important des infiltrats et fermeture progressive des cavités.

C'est ce qu'il faut s'attendre à trouver chez la plupart des tuberculoses communes aérosolisées depuis quelques semaines.

c) *Résultats bons.* — L'amélioration locale quoique nette y est encore insuffisante.

Ces aspects se rencontrent assez fréquemment soit chez le vieux ulcéro-fibreux ayant reçu toutes les thérapeutiques, soit au contraire chez des malades plus récents au tout début de leurs soins.

III. — LES RÉSULTATS CLINIQUES

Pour la commodité, nous envisagerons les résultats séparément pour les aérosols discontinus et pour les aérosols continus.

Cette distinction se justifie aussi sur le plan clinique, les uns étant réservés en général aux tuberculoses communes, les autres répondant encore, dans la majorité des cas, aux tuberculoses aiguës gravissimes.

A. - RÉSULTATS STATISTIQUES GLOBAUX

Au mois de février 1954, le Docteur Dumon faisait connaître une statistique portant sur les cent premiers malades aérosolisés, sans distinction de la forme anatomo-clinique de la tuberculose, ni de la modalité des aérosols. Cette statistique donnait :

Nombre de cas	100	
Résultats nuls	17 %	
Résultats favorables	83 %	
dont :		
résultats bons		15 %
résultats très bons		44 %
résultats excellents		24 %

On notait en outre chez 83 cas de tuberculose pulmonaire datant de moins de six ans,

Nombre de cas	83	
Résultats nuls	8 (9 %)	
Résultats favorables	75 (91 %)	
dont :		
résultats bons		9 (13 %)
résultats très bons		42 (50 %)
résultats excellents		24 (28 %)

Le service du Docteur Dumon dispose actuellement de plus de trois cents dossiers. Deux cent quatre-vingt seulement sont utilisables ici : certains étaient amputés de renseignements essentiels, d'autres faisaient état de malades traités pendant un laps te temps trop court (nous n'avons pas fait entrer dans notre statistique les sujets soignés depuis moins de trois semaines).

Les résultats d'ensemble se présentent ainsi sur deux cent quatre-vingts cas, semblant confirmer en gros les premiers chiffres.

Nombre de cas 280
Résultats nuls ..... 51 (18,2 %)
Résultats favorables .. 229 (81,8 %)
dont :
résultats bons ..... 54 (19,3 %)
résultats très bons ..... 101 (36,1 %)
résultats excellents ..... 74 (26,4 %)

CATEGORIE ET NOMBRE DES SUJETS	NOMBRE DE CAS TRAITES	RESULTATS NULS		RESULTATS FAVORABLES					
				BONS		TRES BONS		EXCELLENTS	
INVETERES	33	18	54,5%	11	33,3%	4	12,1%	0	0%
ULCÉRÉS RÉCENTS	98	5	5,1%	8	8,2%	48	49%	37	37,7%
ULCÉRÉS ANCIENS	100	26	26%	27	27%	33	33%	14	14%
NODULAIRES & INFILTRÉS RÉCENTS	44	1	2,2%	8	18,1%	12	27,2%	23	52,2%
INFILTRÉS ANCIENS	5	1	20%	0	0%	4	80%	0	0%
TOTAL	280	51	18,2%	54	19,3%	101	36,1%	74	26,4%

Il nous faut voir maintenant comment ces résultats varient avec le type d'aérosol employé et la forme anatomo-clinique de la tuberculose, avec les associations médicamenteuses, la durée du traitement et l'antibiotique utilisé.

B. - RÉSULTATS SELON LE TYPE D'AÉROSOL

1° Résultats des aérosols discontinus.

Dans ce cadre, nous avons séparé trois grandes catégories de malades :

— les tuberculoses « invétérées »,
— les tuberculoses « récentes »,
— les tuberculoses « anciennes ».

a) *Dans les tuberculoses invétérées,* il s'agit de tuberculeux vieux, sinon par l'âge, du moins dans la maladie, piliers d'hôpital ou de sanatorium dont les lésions sont anciennes de six à dix ans. Tous ont épuisé les ressources de la thérapeutique tant médicale que chirurgicale.

Les chiffres publiés en décembre 1953 en collaboration avec les médecins du Sanatorium du Petit-Arbois faisaient état de cinquante-deux dossiers de cette catégorie. On donnait alors comme chiffres extrêmes des doses de médicaments reçus par ces malades, avant l'aérosolthérapie :

Streptomycine ou dihydrostreptomycine, 150 à 600 g.

P.A.S. per os, 1.000 à 5.000 g.

P.A.S. par voie intraveineuse, 500 à 1.500 g.

et l'on ne tenait pas compte des doses souvent considérables d'isoniazide, de sulfones, voire même de sels d'or.

Notre statistique ne compte que 25 malades n'ayant eu les aérosols que sous la forme discontinue. Voici les chiffres les concernant :

Nombre de cas	25	
Résultats nuls	13 (52 %)	
Résultats favorables	12 (48 %)	
dont :		
résultats bons		10 (40 %)
résultats très bons		2 (8 %)
résultats excellents		0

Ces résultats ne sont certes pas éblouissants. Cependant, tout traitement ne pouvait que décevoir chez ces malades. On ne pouvait espérer la guérison miraculeuse de ces vieilles lésions ulcéro-fibreuses qui n'avaient cédé ni à la collapsothérapie, ni aux antibiotiques et pour lesquelles les tentatives chirurgicales avaient échoué ou avaient été contre-indiquées.

Néanmoins la première statistique, portant sur 52 malades, faisait état de quinze améliorations. La nôtre présente 12 résultats favorables sur 25 malades. De telle sorte que l'on peut estimer que malgré l'incertitude de ce que doit donner l'aérosolthérapie chez un invétéré, on ne peut avoir que des avantages à l'essayer. Puisqu'aucune des théra-

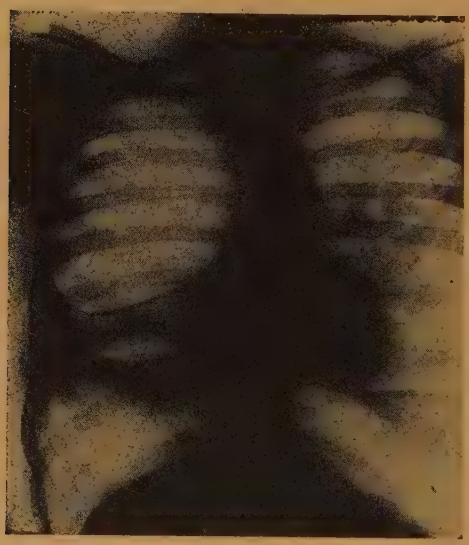
peutiques classiques ne peut agir dans ces cas, la tentative de traitement par voie aérienne ne peut réserver que de bonnes surprises. A ce titre, les trois guérisons complètes publiées en décembre 1953 peuvent se considérer comme des sauvetages, au même titre que dans nos vingt-cinq dossiers ceux qui ont été classés « très bons résultats » et chez qui l'amélioration est parfois suffisante pour qu'une intervention chirurgicale puisse supprimer ce qui reste de lésions.

Notons à ce sujet que les guérisons obtenues sont survenues sur des tuberculoses persistantes sous collapsothérapie chirurgicale et que tout se serait passé comme si la détente pulmonaire permise par le collapsus avait laissé assez d'élasticité au parenchyme malade pour se cicatriser.

Voici un exemple d'excellent résultat chez un tuberculeux invétéré (travail de décembre 1953) :

Un jeune homme de 28 ans, malade depuis neuf ans, présentait en juillet 1952 une cavité du volume d'une orange persistant sous un pneumothorax extra-pleural datant de trois ans, malgré un écrasement du phrénique, un pneumo-péritoine et l'administration de 135 g. de streptomycine par voie musculaire et 2.700 g. de P.A.S. par voie buccale.

Douze jours d'aérosols de dihydrostreptomycine, P.A.S. et hyaluronidase amènent la fermeture de la caverne.



Le résultat se maintient jusqu'à présent (dernières nouvelles : janvier 1954), malgré l'apparition d'un épanchement purulent dans l'extra-pleural en décembre 1952. Cet épanchement fut asséché par le P.A.S. dans la poche, 8 g. d'isoniazide, 20 perfusions de P.A.S. et 15 g. de streptomycine. Le malade travaille depuis juillet 1953.

b) *Dans les tuberculoses récentes.* — Il est question ici de tuberculoses datant de moins de un an. C'est dire qu'à côté des formes aiguës à signes cliniques importants, nous avons soigné les formes limitées, nodulaires, infiltrantes ou ulcérées qu'amènent très souvent à l'hôpital les examens pulmonaires systématiques.

Sur les cent quarante-deux tuberculeux récents soignés dans le service par les aérosols, seuls cent dix-sept ont été traités à la « pipette », les autres ont eu soit des aérosols subcontinus seuls, soit des aérosols des deux types, successivement.

Ce malades ont été séparés en deux catégories :

— les formes ulcéreuses : les infiltrats excavés limités ;

— les formes infiltrantes et nodulaires qui comprennent non seulement les états nodulo-infiltratifs torpides, mais aussi les formes broncho-pneumoniques aiguës à évolution fébrile.

Nos résultats ont été envisagés selon cette distinction :

— *Formes ulcéreuses récentes.* — Parmi nos cent dix-sept tuberculeux récents traités aux aérosols discontinus, soixante-dix-huit entraient dans cette catégorie. Voici nos chiffres :

Nombre de cas	78	
Résultats nuls	3	(3,8 %)
Résultats favorables	75	(96,1 %)
dont :		
résultats bons	6	(7,7 %)
résultats très bons	37	(47,4 %)
résultats excellents	32	(41 %)

Il est fréquent de voir ici dans les quinze premiers jours du traitement l'amorce très nette d'une action favorable. Ultérieurement les effacemnts cavitaires sont la règle, la persistance l'exception (3,8 %) et les nettoyages radiologiques complets sont nombreux, obtenus dans des délais variables selon l'étendue des lésions.

L'action diffère cependant du traitement par voie générale. Si dans celui-ci le nettoyage péri-cavitaire est habituel mais laisse souvent persister des cavités détergées, nous avons toujours observé chez nos malades que disparition des infiltrats et régression du volume des cavernes marchent de pair. Il s'ensuit une diminution considérable des indications de la collapsothérapie médicale :

Jusqu'en 1953, il se faisait dans le service une moyenne annuelle de soixante sections de brides. Depuis 1953, il n'a plus été créé par contre que cinq pneumothorax intra-

pleuraux. Quant à la chirurgie, de collapsothérapique, elle est devenue dans la majorité des cas une chirurgie de séquelles.

Voici deux exemples de guérison de tuberculoses récentes ulcérées :

M. V...., âgé de 20 ans, entre dans le service le 26 novembre 1952 après une hémoptysie. Il présente un infiltrat largement excavé du sommet gauche. B.K. + dans l'expectoration. Traitement, aérosols d'isoniazide 0,10 g. et hyaluronidase matin et soir. 30 perfusions de P.A.S. Repos au lit.

En trois semaines (tomographies), la cavité est fermée. En trois mois, le nettoyage est pratiquement complet. Tous examens bactériologiques négatifs dès le second examen. L'état local et général restent parfaits à l'heure actuelle, deux ans après l'arrêt des soins, malgré un travail normal

de receveur d'autobus à la Régie des Transports de la Ville de Marseille, depuis un an.

M. D..., 43 ans, entre dans un service de Médecine générale en mars 1953 pour un syndrome pulmonaire aigu. Une radiographie met en évidence des lésions ulcéro-caséeuses bilatérales étendues. B.K. +. Un traitement par 2 g. de streptomycine et 0,25 g. d'isoniazide par jour est commencé et le malade passe dans notre service au bout d'un mois, nettement aggravé malgré cette thérapeutique. On va continuer ce traitement général pendant deux mois, mais on y adjoindra une séance bi-quotidienne d'aérosols (0,50 g. de dihydrostreptomycine et 0,05 g. d'isoniazide). L'amélioration radiologique s'amorce immédiatement. Le traitement par aérosols, poursuivi pendant treize mois encore, amène un nettoyage radiologique pratiquement complet

avec fermeture tomographique des cavernes et reprise de poids de 25 kg. Absence définitive de B.K. à partir de juillet 1953. Ce résultat persiste à l'heure actuelle. Recul : huit mois.

— *Formes infiltrantes et nodulaires récentes.* —

Nous ne séparons pas ici les tuberculoses nodulaires torpides et les formes plus graves, diffuses et à évolution fébrile, tant sont nombreuses les lésions de transition entre ces deux extrêmes.

On a groupé en fait dans cette catégorie tout trouble nodulaire ou infiltratif intéressant un territoire pulmonaire plus vaste que celui qu'habite habituellement un infiltrat de moyenne importance. Ces atteintes pluri-segmentaires lobaires ou pulmonairs s'y rencontrent et nous avons même fait une place ici à quelques primo-infections ayant entraîné des troubles de la ventilation dans une région parenchymateuse suffisamment étendue.

Trente-neuf malades, sur les cent dix-sept tuberculeux récents, appartenaient à ce type et ont donné les chiffres suivants :

Nombre de cas	39	
Résultats nuls	1	(2,6 %)

dont :
Résultats favorables .... 38 (97,4 %)
résultats bons ..... 8 (20,5 %)
résultats très bons ..... 10 (25,6 %)
résultats excellents ..... 20 (51,3 %)

Ici encore, le résultat nul est exceptionnel puisque nous avons 97,4 % de résultats favorables, dont 51,3 % de guérisons. Cependant, et ceci quelle que soit dans cette catégorie la forme anatomo-clinique envisagée, il nous a semblé que même si l'action s'amorce plus vite que dans les formes récentes ulcéreuses (et c'est la règle), le traitement devra être poursuivi plus longtemps que dans cette catégorie, si l'on veut en obtenir l'effet maximum.

Quoi qu'il en soit, les stastistiques sont aussi favorables dans l'un et l'autre groupe des tuberculoses récentes, même si dans les formes étendues non excavées, la durée des soins doit être plus grande.

Tels sont nos résultats chez les tuberculeux « frais ».

Si nous rassemblons les deux sous-groupes de cette catégorie, nous arrivons aux chiffres suivants :

Nombre de cas 117
Résultats nuls ..... 4 (3,4 %)
Résultats favorables ... 113 (96,6 %)
dont :
résultats bons ..... 14 (12 %)
résultats très bons ..... 47 (40,2 %)
résultats excellents ..... 52 (44,4 %)

En définitive, presque la moitié de nos 117 malades ont guéri et la presque totalité a réagi favorablement aux aérosols.

Ajoutons qu'avec le recul, on est amené à ranger de plus en plus de résultats sous la rubrique « excellents » puisque, nous l'avons vu, un très grand nombre de « bons » et « très bons » n'étaient que des résultats provisoires, qu'apportait le traitement à son début.

c) *Dans les tuberculoses anciennes.* — On a rassemblé dans ce groupe les malades dont les lésions évoluaient depuis plus d'un an.

Bien que très souvent des thérapeutiques nombreuses aient été essayées chez eux, leur tuberculose ne nous a pas paru assez importante, ni d'évolution assez désespérante pour les classer parmi les « invétérés ».

Pour ces malades, la statistique de février 1954 donnait :

Nombre de cas	29	
Résultats nuls	6 (20,6 %)	
Résultats favorables	23 (79,4 %)	
dont :		
résultats bons		5 (17,2 %)
résultats très bons		12 (41,3 %)
résultats excellents		6 (20,9 %)

Nous disposons actuellement de cent cinq dossiers de tuberculoses datant de plus de un an. Soixante-dix neuf seulement ont été traités par les aérosols, type discontinu, et ont réagi de la façon suivante à ce traitement :

Nombre de cas	79	
Résultats nuls	18 (22,8 %)	
Résultats favorables	61 (77,2 %)	
dont :		
résultats bons		16 (20,3 %)
résultats très bons		31 (39,2 %)
résultats excellents		14 (17,7 %)

Parmi ces soixante-dix-neuf sujets, nous avons séparé soixante-quinze tuberculoses ulcéreuses, quatre seulement de formes infiltrantes scléreuses.

1. — Formes ulcéreuses anciennes. — Chez ces cavitaires où les thérapeutiques antérieures avaient laissé persister des lésions pour la plupart ulcéro-fibreuses, nous avons noté :

Nombre de cas	75	
Résultats nuls	18 (24 %)	
Résultats favorables	57 (76 %)	
dont :		
résultats bons		16 (21,2 %)
résultats très bons		27 (36 %)
résultats excellents		14 (18,8 %)

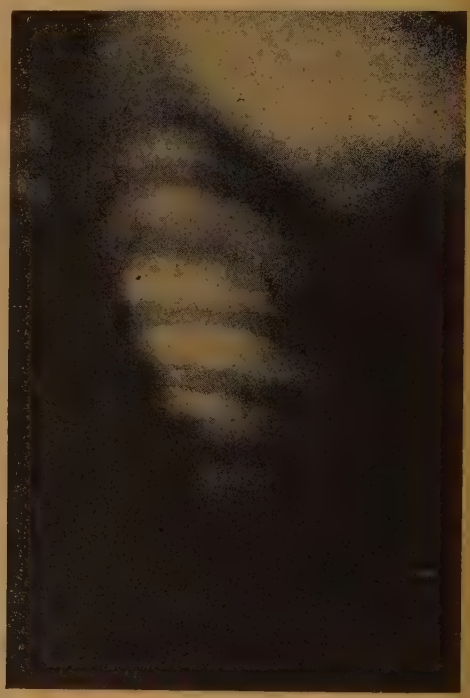
En 1954, sur vingt-cinq malades, on avait des chiffres à peu près correspondants à ceux-ci. Il y avait en effet :

Résultats nuls	4
Résultats favorables	21
dont :	
résultats bons	3
résultats très bons	12
résultats excellents	6

Il fallait s'y attendre, la réponse au traitement est intermédiaire ici entre celle des « invétérés », sujets les moins favorables, et celle des « récents » les plus heureux.

Voici un dossier classé comme « excellent » :

Mme Mi..., 27 ans, a été traitée, en juillet 1946, à Alger, par un pneumothorax droit et un pneumothorax extrapleural gauche qui se sont tous deux rapidement compliqués d'un épanchement purulent et se sont terminés par symphyse en janvier 1948. En juillet 1951, une rechute permet de constater l'existence d'une volumineuse cavité rétrohilaire gauche pour laquelle un pneumopéritoine puis une phrénicectomie sont effectués en septembre. Les lésions restent inchangées et Mme Mi... nous est adressée, le 14 janvier 1952, parce qu'elle présente, en outre, une sténose de la bronche souche gauche. Elle présente aussi une dyspnée considérable la



confinant pratiquement au lit. La bronchoscopie, faite le 23 janvier 1952, montre une sténose à peu près complète de la bronche gauche tout de suite après la carina. A ce niveau, la muqueuse est recouverte d'une membrane blanchâtre qui, une fois enlevée au porte-méchette, montre une muqueuse rouge et enflammée. Les tomographies mettent en évidence à 6 cm. du plan dorsal gauche, une volumineuse cavité de 5 cm. de diamètre horizontal et de 2 cm. de diamètre vertical. Les crachats contiennent des bacilles de Koch. Après un mois de traitement par P.A.S. intraveineux (20 perfusions) sans influence sur les lésions bronchiques et pulmonaires, la malade part au

sanatorium et elle revient le 10 septembre 1952, ayant gagné 4 kg. mais sans que les lésions se soient modifiées. Le tubage est toujours positif. Un traitement par aérosols d'isoniazide-hyaluronidase est commencé le 6 octobre et sera poursuivi jusqu'au 24 février (au total 254 séances). Dès le 2 décembre 1952, la caverne n'est plus visible en tomographie. Depuis cette époque, le résultat se maintient absolument parfait en dépit d'une grossesse interrompue par un avortement hautement infecté. La bronchoscopie a montré une reperméation de la bronche dont la lumière a plus de 6 mm. de diamètre. La muqueuse a, à l'heure actuelle, un aspect sain. Tous les tubages pratiqués depuis décembre 1952 sont négatifs et le chirurgien, à qui la malade avait été adressée en 1952, en vue d'une opération de Gebaüer, a renoncé, bien entendu, à toute intervention. L'état se maintient excellent (1955) malgré une tentative de suicide au phénobarbital, une nouvelle grossesse et un accouchement effectué dans de mauvaises conditions.

2. — Formes infiltrantes anciennes. — Rares sont nos vieux tuberculeux qui ne présentent pas, parmi leurs lésions plus ou moins fibreuses, quelque cavité. C'est dire que notre statistique n'en est pas une dans ce groupe qui n'est riche que de quatre sujets.

Sur ces quatre malades soumis aux aérosols discontinus, nous avons eu quatre très bons résultats.

Si on ne peut rien conclure sur ce trop petit nombre de malades, on peut du moins retenir ici encore l'intérêt de la prolongation du traitement, puisqu'en février 1954, sur les quatre mêmes sujets, on n'enregistrait que deux très bons résultats, à côté de deux nuls. Nous avons d'ailleurs l'occasion de parler plus longuement de l'importance de la durée des traitements.

Tel est, du point de vue statistique, l'effet des aérosols « discontinus » sur les lésions tuberculeuses récentes, plus anciennes et invétérées.

Si nous rassemblons les divers chiffres en un tableau récapitulatif, nous obtenons comme résultats pour ces nébulisations discontinues :

Nombre de cas	221	
Résultats nuls	35 (15,8 %)	
Résultats favorables ...	186 (84,1 %)	
dont :		
résultats bons		40 (18,1 %)
résultats très bons		80 (36,2 %)
résultats excellents		66 (29,8 %)

Donc, malgré l'apport naturellement défavorable des tuberculoses invétérées et anciennes, nos résultats sont favorables dans plus de 84 % des cas et nos malades guérissent complètement dans à peu près 30 % des cas.

Passons maintenant à la statistique intéressant les aérosols administrés sous le mode subcontinu.

2° Résultats des aérosols type "subcontinu".

Nous en avons décrit plus haut la technique. Comment a-t-elle vu le jour ?

Alors que la pipette à aérosols florissait depuis quelques mois dans le service, une malade fort grave y fut admise, et étant donné son état d'asphyxie et de cyanose, placée immédiatement sous une cloche à oxygène.

Le désir de l'aider à respirer joint à la nécessité de lui administrer des antibiotiques non seulement par voie générale mais aussi par aérosols, nous ont fait intercaler un nébuliseur sur le trajet du courant d'oxygène qui lui était indispensable.

La résurrection clinique et la considérable amélioration radiologique que cette malade ne tarda pas à présenter firent étendre cette techniquee à d'autres tuberculeux graves. Diverses communications ont fait état depuis 1953 de certains résultats aussi spectaculaires qu'inespérés.

Depuis, nous l'avons dit, cette méthode a reconnu, à côté des indications de nécessité que constituent les états tuberculeux gravissimes, des indications de choix. Nous n'y revenons pas.

Après plusieurs mois de mise au point, la « technique subcontinue » est maintenant parfaitement codifiée dans le service. Si tout se passe favorablement, les soins se terminent par la suppression de la « cloche » et l'administration au malade, en bonne voie de guérison, de quatre, puis trois, puis deux aérosols quotidiens d'antibiotiques.

Nous pouvons rapporter les résultats de cinquante-neuf malades ainsi traités.

Résultats globaux.

Chez ces cinquante-neuf patients, les chiffres obtenus sont :

Nombre de cas	59	
Résultats nuls	17 (28,9 %)	
Résultats favorables	42 (71,1 %)	
dont :		
résultats bons		13 (22 %)
résultats très bons		21 (35,6 %)
résultats excellents		8 (13,5 %)

Ici encore, le trop petit nombre de cas interdit toute statistique valable et les pourcentages que nous donnons n'ont qu'une valeur très approximative.

Mais ces chiffres sont d'une précision suffisante pour montrer un nombre moindre de résultats favorables que celui obtenu avec les nébulisations discontinues. Les nébulisations subcontinues cependant gardent pour nous un intérêt considérable, car elles se sont adressées dans la majorité des cas à des formes de tuberculose assez graves pour avoir tenu en échec les thérapeutiques habituelles.

Nous allons d'ailleurs définir immédiatement les deux catégories de sujets qui, à peu de malades près, ont jusqu'ici résumé les indications de ces aérosols.

Résultats selon la forme de la tuberculose.

Nous avons séparé, en effet, trois sortes de malades. Les deux premières catégories sont les plus intéressantes à étudier du point de vue de l'intérêt de la méthode. La troisième, en effet, ne concerne que les indications de choix.

Parmi les tuberculoses graves, on a tout naturellement séparé :

1° Les tuberculoses aiguës broncho-pneumoniques ;

2° Les tuberculoses graves plus anciennes.

Les « indications de choix » seront étudiées en fin de chapitre.

A. — Dans les tuberculoses aigues broncho-pneumoniques.

La méthode paraît ici particulièrement efficace sur le plan radiologique en même temps que spectaculaire au point de vue clinique.

Le Docteur Dumon publiait récemment quelques chiffres concernant cette catégorie de tuberculeux : on relevait chez sept malades, sept améliorations très nettes.

Nous pouvons détailler les résultats obtenus sur un nombre un peu supérieur de sujets :

Nombre de cas	11	
Résultat nul		1
Résultats favorables		10
dont :		
résultat bon		1
résultats très bons		6
résultats excellents		3

Si l'on veut bien se souvenir que l'aérosolisation s'est adressée ici à des broncho-pneumonies tuberculeuses bilaté-

rales et très évolutives, largement ulcérées et infectantes, et dont certaines même s'étaient aggravées pendant le traitement général par les antibiotiques à hautes doses, on peut estimer que la méthode employée a été particulièrement heureuse. Voici d'ailleurs l'un de nos résultats les meilleurs.

M. T..., 50 ans, manœuvre maçon, entre dans le service le 27 mai 1953, pour une lassitude extrême, avec essoufflement continu exagéré par le moindre mouvement. Le début des troubles remonte à une « grippe » survenue en janvier, au cours de laquelle s'installe l'asthénie. Inappétence considérable, sueurs nocturnes profuses. Toux matinale et vespérale, expectoration assez abondante. Pas d'antécédent pulmonaire.

A l'entrée, l'état général est très grave, température 38°-39°, poids 35,500 kg. pour une taille de 1,52 m. Respiration rapide et superficielle, cyanose des lèvres. Peu de signes d'auscultation. La radiographie montre un envahissement des deux plages pulmonaires par de grosses ombres floconneuses plus ou moins trouées de clartés et prédominant à gauche. Les bacilles de Koch fourmillent dans l'expectoration. La sédimentation est très accélérée, à 108.

Le traitement par voie générale consiste en 1 g. de dihydrostreptomycine quotidien et 0,15 g. d'isoniazide, et l'on institue en même temps des aérosols continus d'isoniazide à 5 %, sous cloche à oxygène. En vingt jours, la température revient à la normale (elle y restera définitivement) et l'image radiologique amorce une amélioration qui va se poursuivre régulièrement. Le 11 décembre 1953, après six mois de traitement, le malade pèse 50 kg. (+ 14,400 kg.) et n'expectore plus de bacilles de Koch depuis deux mois. On suspend alors les aérosolisations subcontinues pour les remplacer par quatre séances d'aérosols à 100 mg. d'isoniazide avec hyaluronidase et l'on arrête tout traitement par voie générale. L'amélioration clinique et radiologique se poursuit régulièrement.

En tomographie ne persiste plus (mai 1954) qu'une zone de clartés aréolaires en doigts de gant, sous la clavicule gauche. L'expectoration et le liquide gastrique ne contiennent plus de bacilles depuis sept mois.

Une bronchographie met en évidence un bouquet de bronchectasies occupant tout le lobe supérieur gauche, sauf la lingula. Mais cette bronchographie déclenche une seule fois une émission bacillaire sans évolution locale appréciable. Dans ces conditions, le traitement est poursuivi jusqu'à l'heure actuelle, à raison de quatre aérosols quotidiens. L'état local reste stable et s'améliore même encore un peu. L'état général est excellent, poids 52 kg. Température normale. Une bronchographie du 1er octobre 1954 confirme les bronchectasies constatées en mai. Elle confirme aussi la solidité de la guérison bactériologique du malade, puisque la recherche des bacilles de Koch dans l'homogénéisation de toute l'expectoration émise au cours de l'anesthésie bronchique et les quatre jours qui ont suivi l'irritation bronchique par le lipiodol, n'a pas donné de bacilloscopie positive.

A l'heure actuelle, le malade vient de subir un traitement complémentaire (lobectomie supérieure gauche et thoracoplastie associée). Mars 1955.

Le processus de régression des lésions est à peu de chose près le même que celui observé dans les nébulisations discontinues ; mais elle se manifeste plus vite encore : dans ces formes, impressionnantes au point de vue radiologique, une amélioration déjà très nette s'observe souvent dès le 20e jour de traitement. Ces manifestations cliniques ont d'ailleurs en général très largement rétrocédé dès la première semaine, voire les premiers jours du traitement.

Comme pour les aérosolisations discontinues, effacement des infiltrats et diminution des cavernes existantes vont de pair, conduisant avec une grande régularité, sinon à la guérison constante, tout au moins à une amélioration très suffisante pour que la chirurgie locale puisse la rendre définitive.

B. — Dans les tuberculoses graves plus anciennes.

Le traitement fut institué aussi dans trente-quatre cas de lésions graves plus anciennes, chez qui les thérapeutiques ordinaires par voie générale s'étaient montrées absolument inopérantes.

Nous avons enregistré :

Nombre de cas	34	
Résultats nuls	14	
Résultats favorables	20	
dont :		
résultats bons		12
résultats très bons		8
résultats excellents		0

Les chiffres donnés récemment par le Docteur Dumon portent sur un nombre un peu plus grand de sujets :

Nombre de cas	40	
Décès	13	
Résultats nuls	5	
Résultats favorables	22	
dont :		
résultats bons et très bons		19
résultats excellents		3

Quoi qu'il en soit, nos résultats ici encore et malgré des échecs assez nombreux, indiquent l'intérêt de la méthode chez ces malades pour lesquels le pronostic ne faisait aucun doute.

Rappelons de plus que parmi nos échecs nous avons, à

côté d'un certain nombre de décès et parmi nos résultats dits nuls, des sujets qui n'ont retiré de la méthode aucun bénéfice « local ». Ils ont cependant tous obtenu, non seulement la survie, mais en général aussi une nette amélioration clinique.

Voici, opposé à ces insuccès totaux ou partiels, un de nos résultats parmi les plus favorables, obtenu chez un tuberculeux alcoolique en poussée broncho-pneumonique.

M. Chouch..., alcoolique de 52 ans. Entre dans le service le 28 novembre 1953, présentant une cyanose et une dyspnée intenses. Température à 39°, vitesse de sédimentation à 60. Poids 49 kg. B.K. + +. Radiographie : infiltration broncho-pneumonique bilatérale étendue.

Traité depuis son entrée par des aérosols subcontinus d'I.N.H. et des perfusions de P.A.S.

Actuellement, température normale. Poids 65 kg., les B.K. sont assez

régulièrement négatifs, depuis le mois de juillet. Vitesse de sédimentation à 13,5. Malgré une amélioration radiographique déjà considérable, l'effet du traitement n'est pas épuisé. A l'heure actuelle, il ne persiste qu'une petite cavité du sommet gauche qui se forme progressivement.

Quand la méthode a agi, comme dans ce cas, son efficacité a été en général rapide, presque immédiate, et l'amélioration clinique a été constante et encore plus précoce. Même dans les échecs, nous l'avons vu, elle s'est produite.

Les résultats complets sont, bien entendu, bien plus

rares ici que dans les formes graves récentes. Les résultats incomplets et les séquelles, même d'aspect cavitaire, demeurent la majorité.

C. — Dans les indications dites de choix.

Malgré des résultats très supérieurs à ceux des deux groupes précédents, cette catégorie de sujets retiendra moins notre attention : les aérosols type discontinu auraient entraîné chez eux un résultat identique et seul le désir d'accélérer le processus de la guérison nous les a fait placer « sous cloche ». Nous notons :

Nombre de cas	14
Résultats nuls	1
Résultats favorables	13
dont :	
résultats bons	1
résultats très bons	7
résultats excellents	5

Ces lésions ainsi soignées furent très variables. Elles n'avaient pas, répétons-le, le caractère d'étendue et d'évolutivité des tuberculoses habituellement soumises aux nébulisations subcontinues.

L'évolution radio-clinique vers l'amélioration ou la guérison complète est d'ailleurs superposable à celle qui a été décrite dans les résultats donnés par les aérosols discontinus à ceci près qu'elle a été bien plus rapide.

3° Résultats selon les modalités d'application de la méthode.

Tels sont les effets des nébulisations subcontinues sur les tuberculoses gravissimes ou les lésions de moindre gravité. Il nous faut insister sur le fait que pour porter tous ses fruits la méthode doit être correctement appliquée. Rappelons que l'aérosolisation, aux doses données, se poursuit de 7 heures à 21 heures, à l'exception du moment des repas ;

— qu'elle est associée au début et pendant au moins les six premières semaines du traitement à une thérapeutique par voie générale active ;

— que lors de la suppression des aérosols subcontinus, on doit placer le malade à 4, puis 3, puis 2 aérosols quotidiens à la « pipette » et non pas arrêter brusquement les nébulisations ;

— qu'enfin le choix des traitements associés, les modifications des traitements généraux et locaux doivent faire l'objet de beaucoup de prudence si l'on ne veut pas compromettre les résultats favorables amorcés. Le laboratoire, et notamment les tests de résistance des B.K. aux différents antibiotiques prend à ce moment toute son importance.

Nous allons d'ailleurs montrer très rapidement, et à titre purement indicatif, la différence dans la qualité des résultats selon que le traitement a été ou non appliqué sous sa forme idéale.

A. — *Résultats donnés par des aérosols subcontinus administrés d'une façon incomplète.*

Nous nous limiterons à quelques chiffres :

Nombre de cas	25	
Résultats nuls	9	
Résultats favorables	16	
dont :		
résultats bons		10
résultats très bons		4
résultats excellents		2

Il s'agit là de sujets pour lesquels la « filière » thérapeutique n'a pas été normale, soit que leur seule indocilité ait été en cause, soit qu'une raison valable les ait contraints à interrompre prématurément leurs soins. La durée du traitement a été en général insuffisante et la « cloche » n'a pas été suivie le plus souvent par quelques semaines ou mois de nébulisations discontinues.

B. — *Résultats donnés par les aérosols subcontinus administrés correctement.*

Nombre de cas	34	
Résultats nuls	8	
Résultats faborables		26
dont :		
résultats bons		3
résultats très bons		17
résultats excellents		6

La réponse à un traitement complet est donc meilleure avec :

— moins de résultats défavorables (36 % contre 23,5 %)
— davantage de résultats très bons (16 % contre 50 %)
et excellents (8 % contre 17,6 %)

C. - RÉSULTATS SELON LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES

Il est certain que, malgré l'apparente efficacité des aérosols contre les lésions tuberculeuses, nous ne pouvions priver des sujets en pleine évolution du bénéfice des thérapeutiques par voie générale.

Aussi, dihydrostreptomycine intra-musculaire, acide

para-amino-salicylique par voie intra-veineuse, isoniazide per os ou en suppositoire, furent-ils toujours associés aux nébulisations, surtout au début de l'expérience. Maintenant que les aérosols ont fait la preuve de leur action, on se contente, lors de la mise en route du traitement, de l'association par voie générale d'un antibiotique, le plus souvent, deux parfois si l'aspect évolutif des lésions semble exiger une thérapeutique d'attaque énergique.

Ces médications par voie générale cessent en règle au bout de un mois à six semaines de soins lorsque se sera nettement dessinée une régression radiologique suffisante des lésions, que le laboratoire aura montré une chute dans la vitesse de sédimentation et la raréfaction des émissions bacillifères, enfin, que l'état clinique du patient se sera aussi favorablement modifié.

En fait, il nous paraît inutile de poursuivre au delà de cette période d'attaque les médications antibiotiques par voie générale. Nos pourcentages d'échecs et de succès sont dans les deux cas les mêmes. Mieux, chez les sujets peu évolutifs, aux lésions assez limitées, à la vitesse de sédimentation peu accélérée et dont les bacilloscopies ne sont positives qu'épisodiquement, il est apparu superflu, même au début des soins, d'associer aux aérosols des antibiotiques par voie générale. Sur deux cent soixante-quinze malades, soixante n'ont eu d'autre traitement que les nébulisations et les résultats favorables sont à peu près en nombre égal chez eux et chez ceux qui furent soumis en outre aux antibiotiques, par voie orale ou en injection.

Nous allons envisager néanmoins avec un peu plus de détail les résultats obtenus selon les associations thérapeutiques.

1° Chez les malades soignés par aérosols seulement, sans antibiothérapie par voie générale,

On a noté :

Nombre de malades	60
Résultats nuls	11, soit 18,3 % environ
Résultats favorables	11, soit 18,3 % environ
dont :	
résultats bons	9, soit 15 % environ
résultats excellents	17, soit 28,4 % environ
résultats trèsbons	23, soit 38,3 % environ

Priver le malade des thérapeutiques habituelles demande cependant la prudence la plus grande.

On a en général placé dans cette catégorie :
— d'une part les sujets « évolutivement plus graves », chez

lesquels la lenteur de la marche de l'affection laisse tout le temps de renforcer, s'il y a lieu, les méthodes de traitement,

— d'autre part, les tuberculeux dont les expectorations présentent des B.K. que le laboratoire étiquette comme étant résistants aux trois grands antibiotiques. On a souvent alors l'heureuse surprise de constater l'efficacité de l'aérosolthérapie alors que les lésions ne retiraient plus aucun bénéfice des médications générales.

2° Chez les sujets soumis à l'association aérosols-antibiotiques par voie générale,

On relève :

Nombre de cas	215	
Résultats nuls	37,	soit 17,2 % environ
Résultats favorables	178,	soit 82,8 % environ
dont :		
résultats bons	45,	soit 21 % environ
résultats très bons	77,	soit 34,2 % environ
résultats excellents	56,	soit 26 % environ

Nous rappelons que ces associations médicamenteuses ne sont en général intervenues que dans la période d'attaque du traitement, c'est-à-dire dans les six premières semaines de soins, au maximum.

Si l'on veut entrer dans quelque détail, on doit préciser que dans ces 215 cas :

— 77 n'ont reçu avec les aérosols que du P.A.S. en perfusion veineuse et ont fourni :

Résultats nuls	4
Résultats favorables	73
dont :	
résultats bons	21
résultats très bons	31
résultats excellents	21

— 15 n'ont reçu avec les aérosols que de la dihydrostreptostreptomycine par voie intramusculaire, à des doses variant entre 1 g., trois fois par semaine, et 1,50 g. par jour. On a noté :

Résultats nuls	6
Résultats favorables	9
avec :	
résultats bons	2
résultats très bons	5
résultats excellents	2

— 38 n'ont reçu avec les aérosols que de l'isoniazide par voie orale à raison de 5 mg. par kilo de poids et par jour, en trois prises. Ils ont donné :

Résultats nuls 6
Résultats favorables 32

avec :
résultats bons 6
résultats très bons 15
résultats excellents 11

— 30 ont eu en plus des aérosols P.A.S. intraveineux et I.N.H. per os aux doses indiquées ci-dessus. Il y a eu :

Résultats nuls 6
Résultats favorables 24

avec :
résultats bons 3
résultats très bons 9
résultats excellents 12

.. 21 ont reçu avec les aérosols P.A.S. intraveineux et dihydrostreptomycine intra-musculaire. On a eu :

Résultats nuls 3
Résultats favorables 18

avec :
résultats bons 8
résultats très bons 7
résultats excellents 3

— 16 ont reçu associés aux aérosols : dihydrostreptomycine intra-musculaire et I.N.H. per os, avec :

Résultats nuls 6
Résultats favorables 10

avec :
résultats bons 2
résultats très bons 4
résultats excellents 4

— Enfin, 18 ont eu les trois grands antibiotiques par voie générale en même temps que leurs aérosols. On a noté :

Résultats nuls 6
Résultats favorables 12

avec :
résultats bons 3
résultats très bons 6
résultats excellents 3

Nous n'avons donné ces détails thérapeutiques que pour être complets.

En fait, les trois grands antibiotiques semblent agir avec la même efficacité associés aux aérosols. Ces différences de résultats sont imputables plus à l'extrême variété des lésions traitées qu'à la valeur des médicaments elle-même.

Le P.A.S. en perfusion garde cependant l'avantage sur les autres antituberculeux de maintenir au lit deux ou trois heures de plus les sujets (trop nombreux, hélas ! à l'hôpital) dont la turbulence n'avait cédé jusqu'alors à aucune objurgation !

Pour résumer ce paragraphe, insistons sur :

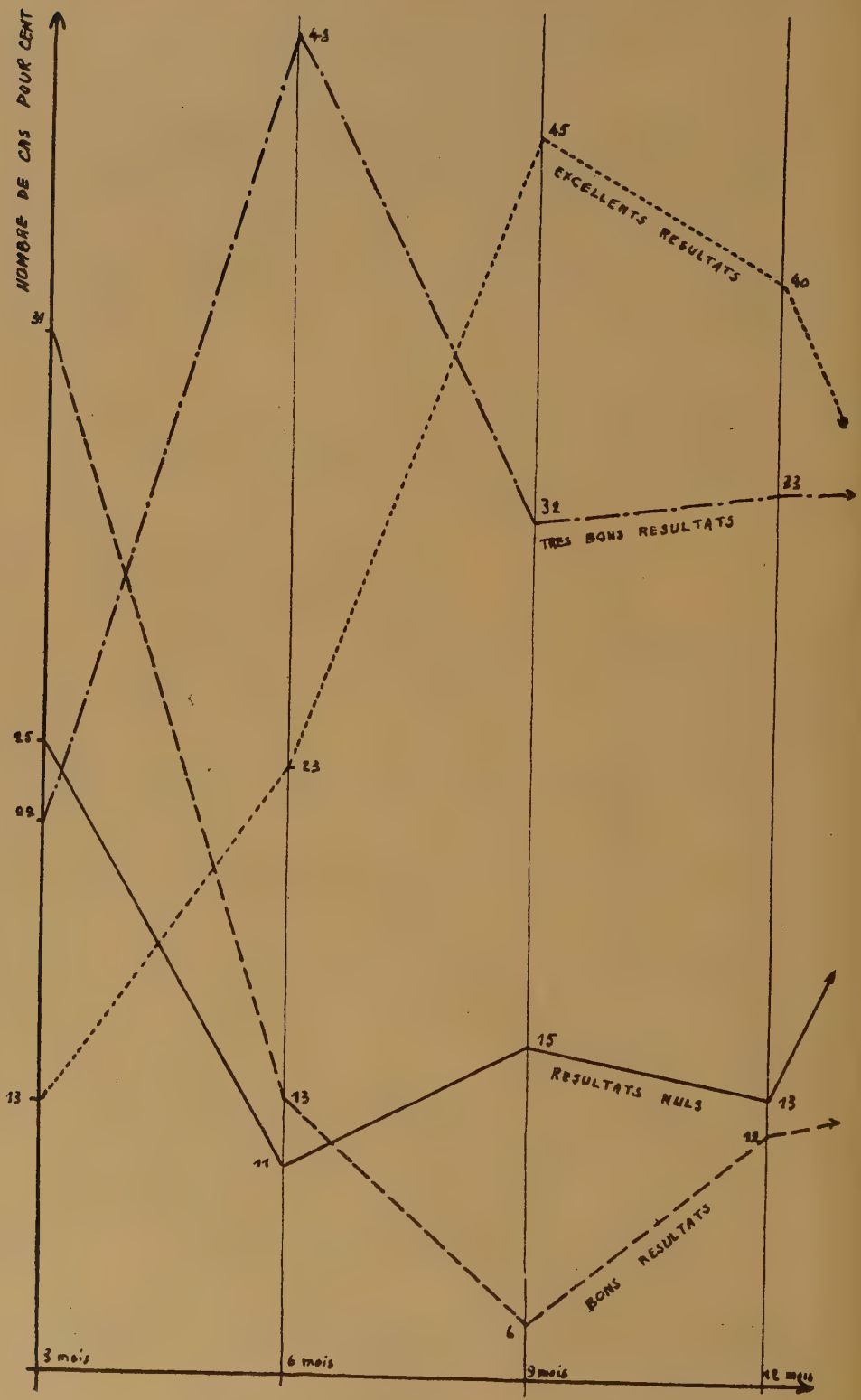
— l'obligation, dans les tuberculoses évolutives et bacillifères, de traitements généraux associés aux aérosols, lors de la période dite « d'attaque » des soins ;

	EN TOUT	SANS ASSOCIATIONS	AVEC ASSOCIATIONS
RESULTATS NULS	48 soit 17,4%	11 soit 18,3%	37 soit 17,2%
BONS RESULTATS	54 soit 19,6%	9 soit 15%	45 soit 21%
TRES BONS RESULTATS	100 soit 36,3%	23 soit 38,3%	77 soit 35,8%
EXCELLENTS RESULTATS	73 soit 26,5%	17 soit 28,3%	56 soit 26%

— l'inutilité de ces associations dans les lésions limitées et peu évolutives et surtout dans les tuberculoses que la clinique et le laboratoire montrent résistantes aux antibiotiques ;

— la similitude dans la qualité des résultats si les indications des associations thérapeutiques aux aérosols ou de l'aérosolthérapie isolée sont judicieusement posées (1).

(1) Nous donnons, par ailleurs, un tableau qui permet de résumer ce paragraphe et montre les résultats obtenus dans les différentes catégories de malades.


NOMBRE DE CAS POUR CENT
43
45
EXCELLENTS RESULTATS
40
32
33
TRES BONS RESULTATS
25
23
22
13
15
RESULTATS NULS
13
11
12
BONS RESULTATS
6
3 mois
6 mois
9 mois
12 mois

D. - RÉSULTATS SELON LA DURÉE DU TRAITEMENT

Une des conditions de succès de l'aérosolthérapie antituberculeuse est de savoir prolonger le traitement. Quoi qu'il en soit de la longueur de la thérapeutique, le résultat favorable sera obtenu beaucoup plus vite que par l'antibiothérapie générale seule.

Les courbes que nous donnons ci-contre montrent en effet :

— la chute du nombre de résultats nuls et des améliorations légères entre 0 et 6 mois, cependant qu'augmentent les résultats très bons et excellents.

— Entre 6 mois et 9 mois de traitement, le nombre des excellents résultats poursuit son augmentation, mais les très bons résultats diminuent au profit des résultats nuls qui amorcent une légère remontée. Le nombre des améliorations légères reste à peu près le même. Le phénomène est normal. Une réponse simplement « bonne » ou « très bonne » au bout de 6 mois pourra évoluer dans deux sens : soit la guérison complète, soit la rechute, d'où la remontée de la courbe de ces deux types de résultats.

— Après 9 mois ou un an, d'ailleurs, on assiste à une chute brusque des résultats excellents, une remontée des résultats nuls et un même nombre de résultats très bons.

Ce qui est encore expliquable. Si au bout de un an de traitement, la guérison n'est pas obtenue, on peut avoir : soit un résultat encore incomplet d'où l'horizontalisation de la courbe des résultats « très bons » (qui jusque là descendait), soit une rechute pendant le traitement, d'où la remontée de la courbe des résultats « nuls ».

Quelle conclusion tirer de ces considérations ?

— Au 6e mois, on enregistre :
  — le nombre minimum de cas défavorables,
  — le nombre maximum de réponses « très bonnes », cas que l'on peut considérer comme « en route vers la guérison »,
  — cependant que les résultats « excellents » n'ont pas encore atteint leur plus grand chiffre.

— Au 9e mois, on enregistre le nombre maximum de résultats excellents cependant que diminuent les « très bons » et qu'augmentent les « nuls ».

— Il y a donc lieu, si l'on veut envisager les choses d'une façon très schématique, de poursuivre le traitement entre 6 mois et 9 mois.

Cette règle, disons-le tout de suite, est très générale, souffrant de multiples dérogations : le résultat définitif est souvent atteint avant le 6e mois ou vers le 12e mois selon la forme anatomo-clinique de la tuberculose, le terrain sur lequel elle évolue, les associations morbides, etc.

Quoi qu'il en soit, il ne faut pas compter obtenir, même si cette méthode permet d'abréger largement la durée de l'hospisalisation du patient, un bon résultat après quelques semaines de soins seulement.

Si le « gros œuvre », en effet, est parfois spectaculaire dans la rapidité de son exécution, les progrès du nettoyage radiologique se ralentissent d'autant plus que l'on approche davantage de l'effacement complet des lésions. Il faut donc savoir continuer les soins, changer éventuellement (et nous y reviendrons) la formule de la solution à nébuliser, mais persister dans l'aérosolisation du sujet si l'on ne veut pas voir se produire une rechute lors d'un séjour sanatorial trop précocement indiqué. La guérison par les aérosols vaut d'ailleurs la peine d'être attendue lorsque la forme de la maladie permet de penser qu'on puisse l'obtenir : la guérison est ici, nous le verrons, particulièrement solide. Nous n'avons à déplorer aucune rechute chez les patients qui ont quitté le service avec l'étiquette « guéri ».

E. - RÉSULTATS SELON L'ANTIBIOTIQUE EMPLOYÉ

Dans ce chapitre encore, nous rassemblons en un seul groupe de 280 malades environ les résultats donnés par les aérosols discontinus et les aérosols subcontinus.

Les produits et les modalités d'administration.

Nous l'avons dit, nous avons employé l'isoniazide, la dihydrostreptomycine (isolément ou mélangés en aérosols type mixte) et peu de P.A.S.

Certains de nos malades ont reçu seulement soit l'un, soit l'autre de ces produits. Chez d'autres, par contre, on a dû, en raison le plus souvent du mode particulier d'évolution de leur tuberculose, faire succéder aux aérosols d'I.N.H. par exemple, les nébulisations de dihydrostreptomycine ou les aérosols mixtes. Chacune des catégories de patients ainsi formée compte trop peu de cas pour que chacune puisse donner des chiffres statistiques valables.

Nous n'avons donc formé que trois catégories de sujets :
— ceux qui n'ont eu en aérosols que de l'I.N.H. ;
— ceux qui n'ont eu en aérosols que de l'I.N.H. mêlé à la dihydrostreptomycine (type mixte) ;

— ceux enfin chez qui les divers aérosols se sont succédé (I.N.H. et mixte, dihydrostreptomycine et mixte, I.N.H. et dihydrostreptomycine, les trois successivement enfin).

Discussion des résultats.

Chaque catégorie compte un nombre de sujets à peu près suffisant pour en tirer quelque enseignement. Voici les chiffres obtenus et les pourcentages approximatifs qu'ils donnent :

	Pour 152 aérosols I. N. H.	Pour 69 des aérosols mixtes	Pour 60 des autres types
Résultats nuls ou défavorables	29, soit 19 %	3 soit 4,3 %	19, soit 31,7 %
Bons résultats	33, soit 21,7 %	12, soit 17,4 %	10, soit 16,6 %
Très bons résultats.	50, soit 32,9 %	29, soit 42 %	22, soit 3,6 %
Excellents résultats.	40, soit 26,2 %	25, soit 36,2 %	9, soit 15 %

1° *Les aérosols d'isoniazide* paraissent venir en deuxième position quant à la qualité des résultats qu'ils apportent puisqu'on relève 19 % de résultats nuls et 26,2 % de résultats excellents, chiffres inférieurs à ceux donnés par les nébulisations mixtes, savoir 4,3 % de résultats nuls et 36,2 % de résultats excellents.

On estimera cependant qu'approximativement, aérosols mixtes ou aérosols d'I.N.H. seul apportent un même nombre de succès et un même nombre d'échecs. On se rappelle en effet le type de malades que nous avons traité par les aérosols subcontinus : les quarante-cinq tuberculeux gravissimes qui y furent soumis et que l'on retrouve ici, à côté de formes moins graves traitées à la « pipette » seulement, ont contribué à abaisser le nombre des succès de l'isoniazide.

2° *Les aérosols mixtes* présentent donc les résultats statistiquement les plus favorables. Il est encore une raison qui, en dehors de l'efficacité intrinsèque du mélange, a pu améliorer les chiffres de ce groupe. Sur les 69 sujets qui reçurent des nébulisations mixtes, 28 sont des malades traités non à l'hôpital mais soit en clinique (chambre particulière), soit à leur domicile. Sur ces 28 sujets qui échappaient ainsi à l'atmosphère trop souvent psychologiquement et physiquement néfaste des salles d'hôpital et qui appliquaient la technique qu'on leur indiquait, avec en général la conscience et la fidélité du tuberculeux nouveau dans la maladie, on a pu enregistrer :

Nombre de malades 28
Résultats nuls 0
Résultats favorables 28
avec :
résultats bons 1
résultats très bons 10
résultats excellents 17

28 résultats très favorables avec 17 excellents et 10 très bons, voilà qui était de nature à relever la statistique des aérosols « mixtes » sans qu'ait dû intervenir autre chose que l'atmosphère très favorable qui entourait les malades de cette catégorie.

Cette parenthèse met d'ailleurs l'accent sur ce chapitre, qui pour être rebattu n'en est pas moins capital, du rôle de de l'ambiance générale sur le tuberculeux en traitement. Il y aurait beaucoup à dire, dans le cas qui nous occupe, des différences dans les résultats de l'aérosolthérapie pratiquée « en ville » et à l'hôpital.

3° *Les autres modalités d'application.*

En dehors de 9 sujets qui furent soumis aux nébulisations de dihydrostreptomycine seule, les 60 malades qui composent ce groupe ont vu se succéder dans leur traitement deux ou même trois types d'aérosols :

— 5 ont reçu des aérosols de dihydrostreptomycine
5 ont reçu des aérosols de dihydrostreptomycine, puis des aérosols mixtes ou inversement.
33 ont reçu des aérosols d'I.N.H., puis des aérosols mixtes ou inversement.
7 ont reçu des aérosols de dihydrostreptomycine, puis des aérosols d'I.N.H. ou inversement.
6 ont eu des aérosols des trois antibiotiques, dans un ordre variable.

Nous ne revenons pas sur les résultats donnés, les moins favorables, avec 31,7 % de résultats nuls et 15 % de résultats excellents.

Ces résultats tiennent à la qualité du malade et de la la forme anatomique et évolutive de sa tuberculose : on a dû chez beaucoup d'entre eux aller d'un antibiotique à l'autre non pas de propos délibéré, mais la main forcée par l'inefficacité de ce que l'on venait de tenter. C'est d'ailleurs grâce à la succession des divers brouillards médicamenteux qu'on a pu obtenir chez certains de ces malades des résultats parfois très heureux. Et le nombre d'antibiotiques se développant, on dispose de plus en plus d'armes efficaces qui, venant s'ajouter à l'I.N.H., la streptomycine, le P.A.S., permettront d'obtenir d'autres améliorations encore. Ces cas sont difficiles où l'effet des autres antibiotiques s'étant épuisé, on arrive à

		INH	SMY	MIXTES	SMY – MIXTES	INH – MIXTES	INH – SMY	LES 3
INVETERES		11	1		3	1	1	1
		5		2		2	1	1
		1	1			1		1
ULCEREUX RECENTS		1	1	2		1		
		4		1	1	2		
		26	1	12		8		1
		21	1	9		6		
ULCEREUX ANCIENS		16	1	1	1	3	3	1
		19	1	6		1		
		20	1	8		2	2	
		7		7				
NODULAIRES ET INFILTRES RECENTS						1		
		5	1	3				
		3		5		3		1
		12		9		2		
INFILTRATIFS ANCIENS		1						
				4				
		152	9	69	5	33	7	6

« plafonner » sans pouvoir mettre le malade (parfois stabilisé malgré des lésions plus ou moins importantes) à l'abri d'une rechute. On rejoint ici les difficultés que l'on éprouve en traitant les tuberculeux par les méthodes classiques, lorsqu'on doit « panacher » les médications ou passer de l'une à l'autre devant les effets vite épuisés des drogues administrées.

Nous en arrivons à la conclusion que quel que soit l'antibiotique nébulisé, et malgré des chiffres assez souvent très discordants, les résultats sont à peu près les mêmes, avec pourtant une légère préférence pour le mélange « mixte ».

Nous n'avons rien dit des aérosols de streptomycine seule.

Nous n'en avons que peu de cas : 9 en tout. Ils ont surtout été administrés au tout début de l'expérimentation, alors que la solution d'isoniazide n'était pas encore répandue.

Leur efficacité nous a paru plus tard moins grande que lorsque la streptomycine est associée dans la pipette à l'I.N.H. et le produit seul ne fut pratiquement plus employé.

En ce qui concerne le P.A.S., les quelques échecs enregistrés lorsqu'il fut employé seul nous l'ont fait également mélanger à d'autres antibiotiques. Nous verrons plus loin son utilisation presque constante dans la nébulisation de néomycine que l'on fait depuis peu dans le service,.

IV. — RÉSULTATS ANATOMIQUES

(Étude comparative avec les résultats de l'antibiothérapie générale)

Nous avons pu dans trois cas vérifier après exérèse l'état lésionnel des sujets traités selon notre méthode. Il s'est agi dans les trois cas d'interventions de « sécurité » destinées à pallier aux rechutes éventuelles que pouvaient faire craindre les aspects radiologiques.

Nous allons opposer à ces données anatomo-pathologique celles couramment observées au cours des lésions tuberculeuses soumises à l'antibiothérapie générale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS TRAITÉES PAR LES ANTIBIOTIQUES ADMINISTRÉS PAR VOIE GÉNÉRALE

Nous nous référons ici à deux articles parus il y a moins de un an, traitant des lésions tuberculeuses après cure antibiotique.

Nous exposerons ensuite une observation personnelle.

1° J. Delarue, J. Paillas et leurs collaborateurs retrouvent dans des pièces d'exérèse après traitements généraux antibiotiques :

— A côté de formations de sclérose collagène, de groupes histiocytaires remplaçant les amas épithélioïdes,
— A côté d'aspects nombreux de pneumonie réticulée de type hypertrophique ou atrophique,
— Quelques nodules caséo-fibreux au sein de plages « guéries »
— Et aussi *des aspects lésionnels absolument comparables à ceux des malades non traités.*

2° Et. Bernard et ses collaborateurs notent de leur côté au niveau de lésions cavitaires « guéries » :

— A côté de « cicatrices fibreuses vraies »,
— A côté de cavité de petit volume, dernier terme de la caverne d'origine, *dont les parois épithélialisées ou non renferment encore parfois des corps bacillaires ou même des B.K. virulents,*

— *Des foyers caséeux de plusieurs types :*
— petits, denses, homogènes, encapsulés,
— plus gros, présentant des possibilités de reviviscence ultérieure,
— résidus caséeux à caséum grumeleux.

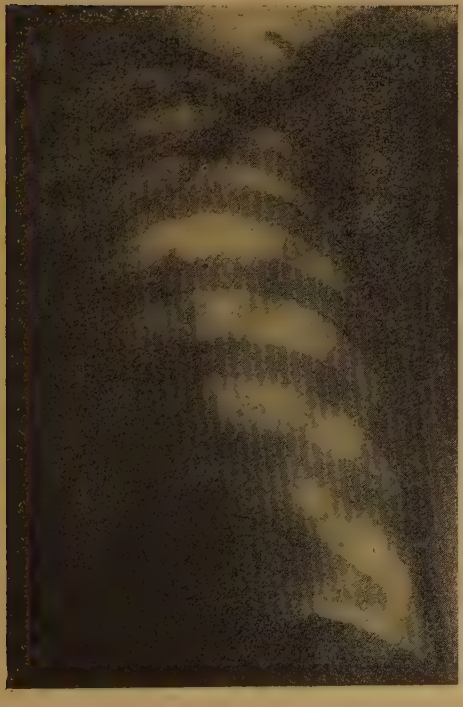
3° Enfin, nous possédons l'observation suivante :

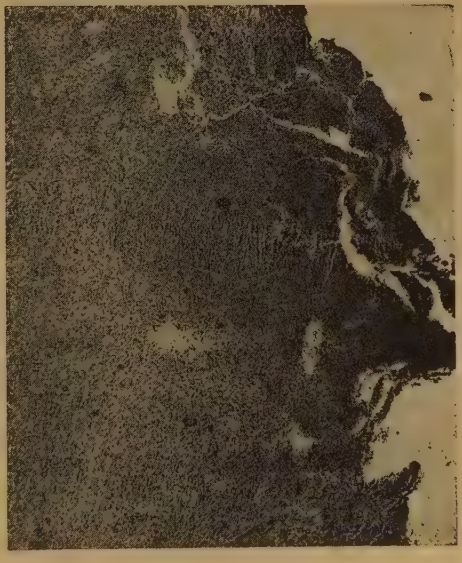
Un jeune homme présentait une vaste ulcération apicale gauche avec un essaimage de tout le lobe supérieur. Pendant dix-huit mois, il est traité par streptomycine, P.A.S. et isoniazide, ces trois médicaments par voie générale.

L'amélioration est alors si importante qu'une exérèse segmentaire de complément est indiquée et proposée. A l'ouverture du thorax, l'existence de nodules caséeux encore palpables dans le lobe supérieur amène à faire une lobectomie.

— *A l'examen anatomo-pathologique :* il existait encore des lésions tuberculeuses en pleine activité avec foyers caséeux mal limités, entourés de cellules géantes et d'une zone de cellules histioïdes.

Les suites de l'intervention furent normales et l'antibiothérapie générale poursuivie trois mois.





Un an plus tard survenait une rechute avec volumineuse caverne parahilaire gauche. Fermeture en trois mois par les aérosols subcontinus d'isoniazide. Le résultat reste excellent après huit mois environ.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS TUBERCULEUSES TRAITÉES PAR LES AÉROSOLS (TROIS CAS)

1re OBSERVATION. — Une jeune fille de 18 ans présente en 1948 un infiltrat ulcéré du lobe supérieur droit. « Guérie » par la simple cure sanatoriale, elle devait présenter entre 1948 et 1951 cinq rechutes in situ. Elle avait reçu à chaque fois des doses variables de P.A.S., per os et intraveineux, de streptomycine et d'isoniazide.

A sa cinquième rechute, qui se compliquait d'une bilatéralisation hautement fébrile, on fait succéder aux traitements généraux, qui amènent encore une amélioration nette, les aérosols d'isoniazide puis de dihydrostreptomycine. En sept mois, l'état général est transformé, l'image pulmonaire

gauche est normale et il ne persiste à droite qu'une bulle sous-claviculaire droite du volume d'une dragée.

Les rechutes à répétition que cette malade a présentées incitent à compléter l'amélioration par une loblectomie supérieure droite. Elle est faite en juillet 1953.

— A l'examen anatomo-pathologique : « Il ne reste plus qu'une caverne cicatricielle organisée dans un tissu pulmonaire en métaplasie cubique alvéolaire. »

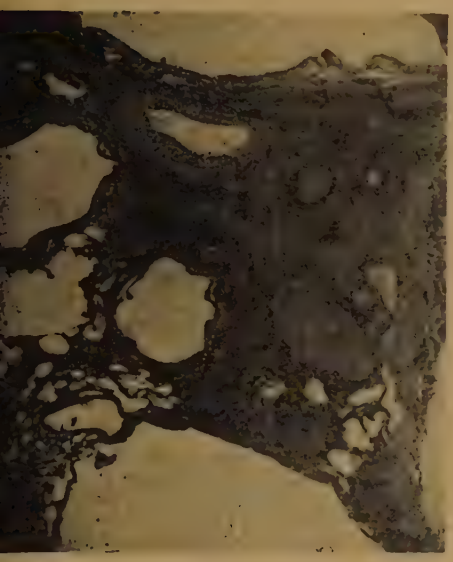
(Les suites opératoires sont normales. La guérison des lésions gauches se confirme depuis cette époque.)

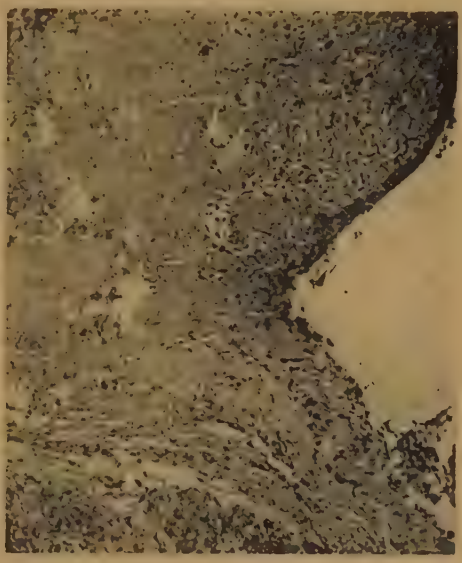
— 2e OBSERVATION. — Un jeune Vietnamien de 22 ans est traité par P.A.S. intraveineux et isoniazide per os pour un infiltrat du poumon droit avec caverne apicale et pleurésie sous-jacente.

Cinq mois de ce traitement améliorent nettement son état, puis le malade est soumis aux aérosols d'isoniazide, l'amélioration ne progressant plus.

. Après un an de cure, il ne persiste plus dans le L.S.D. que des lésions d'apparence bulleuse et quelques D.D.B. L'exérèse lobaire proposée n'est faite qu'un an après (alors que le malade était revenu dans le service à l'occasion d'un épisode purement grippal).

— *A l'examen anatomo-pathologique*, « les lésions sont faites d'une caverne épithélialisée, de bulles d'emphysème, de





bronchectasies typiques. Le reste du parenchyme est le siège d'une métaplasie cubique des alvéoles ». Enfin, si l'on rencontre encore quatre ou cinq nodules tuberculeux de la taille d'une tête d'épingle, ceux-ci ont l'aspect de nodules folliculaires en voie de sclérose. Deux contiennent encore un peu de caséum mais celui-ci est entouré d'une coque fibreuse dense et se trouve déjà envahi en partie par du tissu de sclérose.

— 3e OBSERVATION. — C'est celle de M. T..., 51 ans, que nous avons rapportée page 39. Elle concerne une tuberculose broncho-pneumonique bilatérale où une exérèse pour séquelles bronchectasiques du L.S.G. a terminé la guérison.

— *L'examen anatomo-pathologique* de la pièce montre des aspects superposables à ceux de l'observation précédente. Les bronchectasies y dominent, un seul amas caséeux de la taille d'une tête d'épingle subsiste entouré de fibres denses.

CONCLUSIONS

Le nombre de nos vérifications anatomiques est certes restreint. L'impression retirée est néanmoins très favorable.

Si l'on compare les données fournies par nos trois cas à celles fournies par Et. Bernard et J. Delarue, on ne peut s'empêcher de conclure que les lésions traitées par aérosols, telles que nous les avons vues, sont beaucoup moins susceptibles d'entraîner de rechutes que celles soumises à l'antibiothérapie générale.

La persistance dans ce dernier cas de foyers en activité de masses caséeuses grumeleuses et de zones virulentes ne se retrouve pas dans nos comptes rendus où l'aspect le moins favorable est celui du « grain » de caséum étroitement cerné par une couronne de sclérose.

Cette opinion se trouve parfaitement illustrée par la grave rechute survenue chez notre malade dont le traitement n'avait été que général et par l'absence absolue de ce genre d'accident chez les « aérosolisés » sortis du service avec la mention « guéri ».

V. — PLACE DES AÉROSOLS ANTIBIOTIQUES DANS L'ARSENAL ANTI-TUBERCULEUX

La preuve de l'efficacité des aérosols antibiotiques contre les lésions tuberculeuses nous semble faite par les résultats que nous venons de donner.

La méthode est en outre rapide si on veut bien se souvenir des délais nécessaires, avec les méthodes classiques, à l'obtention de la guérison.

Cependant, il nous reste à essayer de placer l'aérosol-thérapie à la place qui lui revient dans la hiérarchie des médications antituberculeuses courantes. Nous ne pouvons le faire qu'après avoir tenté d'en définir le mode d'action et en se rapportant aux données anatomo-pathologiques qui font l'objet du précédent chapitre.

LE MODE D'ACTION DES AÉROSOLS

Avant toute considération sur la façon d'agir des aérosols, précisons deux points que fournit l'expérience clinique.

1° *Pour que la plus grande partie du brouillard médicamenteux arrive à l'alvéole,* les micelles qui le constituent doivent avoir des dimensions comprises entre 0,5 et 2 μ et être à charge électro-négative. Paraf, Livy et collaborateurs, qui ont les premiers insisté sur ce point, montrent :

— d'une part, que trop petites, les micelles sont rejetées, et trop volumineuses, elles sont arrêtées prématurément ;

— d'autre part, que la charge électro-négative empêche les précipitations intermicellaires et le déchargement rapide dans l'alvéole car elle aussi serait électro-négative, d'où une absorption plus « étalée » du médicament.

2° *Pour que, à l'arrivée du brouillard médicamenteux, succède son absorption par la paroi alvéolaire,* l'hyaluronidase aura dû être mélangée aux antibiotiques à nébuliser.

Les travaux que M. Paraf menait depuis avril 1953 parallèlement à ceux du Docteur Dumon avaient jusqu'à ces

derniers temps refusé à l'hyaluronidase un rôle aussi capital. En décembre 1954, cependant, ils reconnaissaient également à ce produit son caractère indispensable. C'est grâce à elle, en effet, que les antibiotiques pénètrent le parenchyme : « sans elle, les aérosols n'ont pas d'action ; avec elle, ils fournissent des résultats étonnants ».

Des conditions physiques ayant permis aux médicaments d'arriver jusqu'à la zone malade et l'adjonction d'hyaluronidase leur ayant permis d'être absorbés à ce niveau, comment vont-ils agir ?

Ici, nulle certitude, nous n'avons que des hypothèses à proposer. Quoi qu'il en soit, plusieurs facteurs semblent entrer en ligne de compte.

L'influence bronchique des aérosols : le traitement des lésions bronchiques et bronchiolaires, quasi constantes au voisinage de lésions parenchymateuses, marche ici de pair avec celui de ces lésions, d'où une amélioration du drainage bronchique et une influence (qui ueut d'ailleurs se faire dans un sens ou dans l'autre) sur la courbe des crachats. D'où également les négativations parfois précoces de bacilloscopies demeurées positives malgré les traitements généraux les plus énergiques et que ne justifiaient plus les aspects radiologiques.

L'influence parenchymateuse des aérosols marche de pair avec cette influence bronchique. En mai 1953, le Docteur Dumon montrait, à Barcelone, l'indéniable existence de l'action des aérosols sur les lésions pulmonaires en faisant connaître deux séries de chiffres :

— dans la première série, 23 malades avaient été traités par les aérosols en même temps que par les thérapeutiques générales, on avait observé 17 résultats favorables ;
— dans la deuxième série, 27 sujets avaient été soumis aux aérosols seuls et on avait eu 21 résultats favorables.

Ces deux séries de sujets groupant d'une façon égale les mêmes aspects anatomiques et évolutifs de lésions tuberculeuses, on pouvait en conclure qu'avec ou sans traitements généraux associés, le nombre des succès était à peu près le même et que par conséquent les brouillards antibiotiques agissaient sur les lésions pulmonaires.

Les chiffres actuels donnent les pourcentages approchés suivants :

Malades traités par les aérosols seuls sans association médicamenteuse		*Malades ayant reçu des antibiotiques par voie générale associés aux aérosols*	
Résultats nuls ou défavorables	18,3 %	Résultats nuls ou défavorables	18,2 %
Résultats favorables	81,6 %	Résultats favorables	81,2 %
dont :		dont :	
bons résultats	15 %	bons résultats	21 %
très bons résultats	38,3 %	très bons résultats	34,2 %
excellents résultats	28,3 %	excellents résultats	26 %

Doit-on attribuer à l'hyaluronidase, et à elle seule, l'efficacité de l'aérosolthérapie ? En d'autres termes, peut-on penser qu'employée seule en aérosols, elle puisse avoir une action favorable chez des malades traités par voie générale (comme c'est le cas le plus souvent, étant donné les traitements généraux habituellement associés). C'est l'opinion de Ehlert (1951), mais le seul cas où les aérosols d'hyaluronidase seule furent tentés nous a amené à penser le contraire.

M. Z..., Nord-Africain de 25 ans, est soigné pour lésion apicale ulcérée par la streptomycine par voie générale. Pour accélérer l'effet du traitement, on associe à cette thérapeutique deux aérosols par jour d'hyaluronidase.

Loin d'être favorables, ces nébulisations semblent augmenter le volume de la caverne.

Quelques semaines d'aérosols hyaluronidase-streptomycine-isoniazide ferment d'autre part la lésion.

L'hyaluronidase, facteur de diffusion, se borne donc à permettre l'absorption des produits nébulisés par le parenchyme qu'ils touchent.

Puisque ce sont réellement les antibiotiques qui agissent, ne réaliseraient-ils pas, après leur passage dans le sang, une véritable perfusion ? Et dès lors ne retomberait-on pas dans les thérapeutiques générales des lésions tuberculeuses ?

On doit répondre ici par la négative, en effet,

1° les doses d'antibiotiques habituellement nébulisées sont faibles, surtout en ce qui concerne les aérosols discon-

tinus. D'autre part, une certaine quantité est perdue par les expirations.

2° les doses d'antibiotiques qui, après absorption, passent dans le sang sont extrêmement minimes, comme l'ont montré les dosages pratiqués au cours de l'aérosol-thérapie subcontinue (où les doses employées sont plus élevées), surtout si on les compare aux taux sanguins obtenus après absorption orale :

— après absorption orale de 5 mg. par kilo de poids d'isoniazide, nous avons retrouvé des concentrations de l'ordre de 5 à 6 γ par millilitre de sang.

— après aérosolisation subcontinue (3 à 4 g. par jour), on note, et au bout de plusieurs jours seulement, 1,6 γ. Ce taux est la concentration maximum observée et se retrouve à 7 heures du matin environ, dix heures après l'arrêt des nébulisations pour la nuit.

La concentration sanguine est donc nettement insuffisante pour réaliser une perfusion antibiotique et faire classer la méthode comme traitement général.

En fait, il s'agit bien d'un traitement local où tout se passe comme si le parenchyme pulmonaire stockait le ou les antibiotiques reçus par voie aérienne, ne les laissant passer que très progressivement dans la circulation. Les travaux de M. Paraf sur le P.A.S. en aérosols conduisent aux mêmes conclusions.

C'est donc par cette haute concentration médicamenteuse au niveau des régions malades que nous paraissent agir les aérosols : ces antibiotiques abordant l'alvéole non plus par son versant sanguin mais par son versant aérien, pénètrent dans sa paroi grâce à l'hyaluronidase qui leur est mêlée et ce n'est que petit à petit que s'opérera l'élimination sanguine, ce qui permet, au bout de quelques jours de traitement, de réaliser dans le parenchyme pulmonaire une concentration de produits actifs très élevée.

On pense d'ailleurs pouvoir vérifier prochainement cette hypothèse par des dosages comparatifs des antibiotiques dans le tissu pulmonaire chez l'animal, après administration par voie générale et après aérosols.

PLACE DES AÉROSOLS DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Nous pensons être autorisés à affirmer, à la lumière du mode d'action probable des aérosols antibiotiques et des aspects microscopiques des séquelles après guérison, que les

nébulisations peuvent être utiles dans toutes les formes de tuberculose pulmonaire de quelque type qu'elle soit à n'importe quel moment de leur évolution.

La haute concentration antibiotique locales qu'elles réalisent en fait logiquement un traitement d'attaque d'une grande efficacité. En tant que traitement d'entretien, elles sont capables d'offrir, en fin de cure, les séquelles les moins menaçantes qui soient pour l'avenir des malades.

En tant que traitement d'attaque,

— les aérosols antibiotiques subcontinus ou discontinus, selon la sévérité de la forme traitée, sont toujours associés, nous l'avons vu, aux thérapeutiques générales. On combat ainsi l'affection sous ses deux aspects, la maladie générale par l'isoniazide per os, la dihydrostreptomycine intra-musculaire ou le P.A.S. intra-veineux, la maladie locale par l'un de ces trois produits apportés par les voies aériennes.

— les traitements généraux associés sont poursuivis pendant six semaines à deux mois et nous n'insistons plus sur la surveillance dont on doit entourer les malades lors de leur suppression.

— l'attaque de la maladie par ses deux « versants » permet une régression beaucoup plus rapide des lésions et des manifestations cliniques. On est habitué maintenant à observer des nettoyages considérables des lésions radiologiques après des délais de traitement aussi brefs que trois semaines à un mois. Un gain de temps très important est habituel.

En tant que traitement d'entretien :

1. — Tuberculoses récentes :

— sur des lésions moins évolutives, ou déjà « refroidies » par un traitement d'attaque énergique, l'aérosolthérapie sera le plus souvent employée seule, sans antibiotiques généraux associés.

— nous avons vu d'ailleurs que dans les deux cas, seule ou associée aux médications générales, les résultats qu'elle apporte sont identiques. L'évolutivité de l'affection étant ici plus réduite, on est autorisé, au point de vue didactique, à l'employer seule.

— les progrès sont ici naturellement plus lents à se manifester que sur les lésions soumises pour la première fois au traitement, tant il est vrai que l'amélioration se ralentit d'autant plus que l'on approche davantage de la guérison.

2. — Tuberculoses anciennes :

— Il va sans dire que ces traitements d'entretien des tuberculoses anciennes peu évolutives et peu fébriles ne

nécessitent pas l'emploi des aérosols subcontinus. Les nébulisations discontinues y suffisent, au rythme de deux par jour en général.

Chez ces malades où, pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, se sont succédé tous les traitements connus, l'antibiotique choisi pour les nébulisations peut :

— soit entraîner une régression nette et progressive des images, et il n'est plus dès lors qu'à en continuer l'administration jusqu'à la guérison ou l'épuisement de son effet (1).

— soit rester radiologiquement inefficace ou insuffisamment actif.

C'est dans ce dernier cas qu'il faut savoir, en se guidant sur les tests de résistance aux antibiotiques, sur les doses de médicaments reçus antérieurement, sur les examens radiologiques répétés, choisir avec plus de précision l'antibiotique à nébuliser, sa dose, le rythme des séances, en se réservant la possibilité de passer d'un produit à un autre si on a pu vérifier l'inefficacité de certains, non seulement au point de vue du laboratoire, mais aussi de la clinique (2).

Et l'on rejoint alors le chapitre des perspectives d'avenir qu'offre actuellement l'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire.

(1) On aura d'ailleurs l'occasion de constater que ces résultats d'emblée favorables s'observent avec une particulière fréquence chez les sujets ayant subi une thoracoplastie ou tout autre variété de collapsothérapie chirurgicale. Tout se passe comme si le poumon encore en détente permettait aux lésions une rétraction et une cicatrisation plus facile.

(2) On aura ainsi la possibilité d'observer encore plus souvent que dans l'administration des antibiotiques par voie générale, les très nombreuses discordances entre les « résistances » déterminées par le bactériologiste et celles vérifiées par le clinicien.

VI. - PERSPECTIVES D'AVENIR

Certes, il est intéressant de voir s'abréger le temps de cure des malades, augmenter le pourcentage des succès obtenus jusqu'ici par les grands antituberculeux modernes et sauver, voire guérir des tuberculeux arrivés au stade ultime de leur maladie.

Mais l'antibiothérapie par voie aérienne offre des perspectives d'avenir également intéressantes : elle permettra vraisemblablement d'allonger la liste des médicaments utilisables contre la tuberculose pulmonaire en écartant les risques d'intoxication que leur administration par voie générale faisait courir aux patients.

On a mis à l'étude dans le service du Docteur Dumon plusieurs de ces substances redoutées par leur toxicité. Nous ne pouvons encore en parler d'une façon très valable car le nombre de sujets qui y sont soumis est trop réduit et leurs formes lésionnelles trop semblables (tous sont des bacillaires qu'on peut ranger soit sous la rubrique « tuberculose ancienne », soit sous l'étiquette « invétérés »).

L'impression dégagée est cependant assez favorable pour qu'on puisse tenir plusieurs de ces antibiotiques comme aussi actifs que les P.A.S., streptomycine et isoniazide. Parmi eux, la néomycine a été l'objet de l'expérimentation la plus riche. La framycétine et la viomycine ont été également essayées.

La Néomycine.

Nous faisons ici état des dix-huit premiers cas de tuberculose pulmonaire traités par les aérosols de néomycine.

Insistons-y encore, le recul et une plus grande diversité dans les formes lésionnelles qui y furent soumises manquent trop pour que les chiffres que nous allons donner aient une valeur même approximative.

Nous ne voulons retirer des résultats obtenus qu'un encouragement à persévérer dans l'emploi de ce produit en aérosols.

Justification de la méthode.

Ce nouvel antibiotique découvert par Waksmann présente sur le plan expérimental une activité semblable ou supérieure

à celle de la streptomycine. Il était jusqu'ici réservé à l'usage externe : de nombreux accidents toxiques d'ordre rénal, sanguin et vestibulaire avaient été rapportés lorsque ce produit était utilisé par voie parentérale aux doses utiles, et son emploi par cette voie fut rapidement abandonné, malgré sa grande efficacité antituberculeuse, la dose toxique étant trop voisine de la dose thérapeutique.

On savait par ailleurs (1) que, administré en aérosols continus, l'isoniazide (substance pourtant particulièrement diffusible) ne réalisait après sa traversée pulmonaire une perfusion sanguine qu'à des taux tout à fait minimes. On a pensé que si la néomycine se comportait d'une façon identique son administration sous forme d'aérosol pouvait, elle aussi, permettre (comme avec les autres produits) une concentration élevée au niveau du tissu pulmonaire, et d'autre part, écarter la possibilité d'accidents rénaux, sanguins ou vestibulaires, étant donné la faible proportion d'antibiotique qui se retrouverait dans le sang après la séance d'aérosolisation.

Premières données posologiques et tolérance clinique.

L'expérience fut entreprise il y a trois mois environ avec des doses très prudentes de produit.

Ces doses furent doublées le 15 février après qu'une étroite surveillance clinique et biologique ait entouré les malades ainsi traités (une plus longue étude sera nécessaire pour déterminer la posologie idéale du produit).

Nos sujets, toujours régulièrement surveillés au point de vue de la toxicité de la néomycine, n'ont présenté pour l'instant aucun accident ni incident de quelque ordre que ce soit. L'un d'entre eux, albuminurique avant qu'il ne soit soumis au traitement, a parfaitement supporté celui-ci qui paraît n'avoir eu aucun retentissement sur son état rénal.

Technique et indications actuelles.

La technique d'administration de ces aérosols diffère peu de celle des aérosols d'isoniazide ou de streptomycine (voir pp. à). Le produit n'est donné qu'en nébulisations discontinues, l'emploi de la « cloche » étant interdit du fait de possibles accidents cutanés et oculaires.

Pour une séance, on mélange dans la pipette :
— 0,66 grammes de néomycine,
— 2 U. Cruet de Sprédine (ou une dose équivalente d'une autre hyaluronidase).

On complète la solution à 7 cm³ environ avec du sérum

(1) Voir page...

physiologique ou mieux avec du P.A.S. stabilisé (solution pour aérosols).

On fera deux séances d'aérosolisation par jour.

Vingt-cinq malades du service sont actuellement soumis à ce traitement.

Dix-huit seulement compteront pour ce travail, les sept autres n'ayant pas eu une période de nébulisation assez prolongée.

Les sujets choisis sont ceux qui, sur les plans clinique et radiologique, ne retirent plus aucun bénéfice des techniques thérapeutiques habituelles ou qui présentent dans leurs expectorations bacillifères des B.K. résistants aux antibiotiques ordinairement employés. On n'a pas cru devoir priver les autres malades de traitements courants à l'efficacité reconnue.

Nos malades sont par conséquent des tuberculeux chroniques ou des bacillaires graves, à l'exception de deux femmes dont les lésions plus récentes, après avoir été très améliorées par les traitements ordinaires, présentaient des poussées évolutives.

Les résultats.

On a enregistré chez ces dix-huit sujets :

Nombre de cas	18	
Résultats nuls		10
Résultats favorables		8
avec :		
résultats bons		4
résultats très bons		2
résultats excellents		2

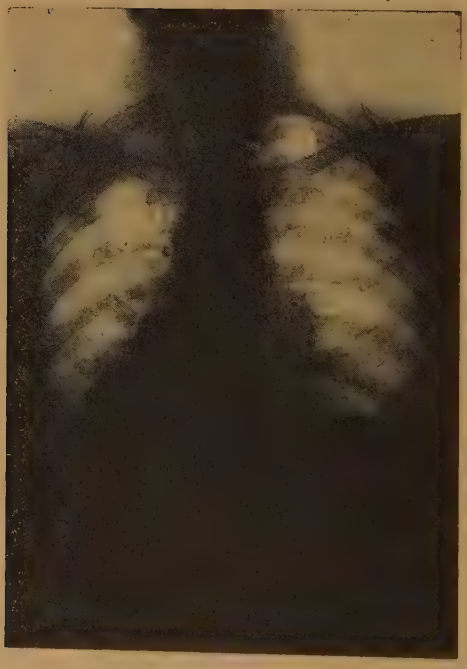
Voici deux exemples de résultats particulièrement favorables.

Mme S..., diabétique de 62 ans, présentant à son entrée, le 26 août 1953, une large infiltration bilatérale avec caverne du sommet gauche du volume d'une orange.

Très améliorée par aérosols continus d'I.N.H. Le bilan en juillet 1954 témoigne de ce résultat, tant du point de vue clinique que radiologique et bactériologique.

En novembre 1954, alors que la malade est toujours sous aérosols continus : poussée évolutive, amaigrissement de 5 kilos, température oscillant entre 37° et 38°5, la bacilloscopie négative depuis plusieurs mois redevient positive. La film du 6 novembre 1954 montre une aggravation de l'état radiologique.

Cette aggravation n'est pas enrayée par l'association de streptomycine à l'aérosolisation continue.



Le 2 décembre 1954, on entreprend un traitement à la néomycine associée à du P.A.S. qui, en quelques semaines, donne une amélioration dont témoignent les films.

On ne retrouve pas l'aspect cavitaire en raquette sur les coupes tomographiques de mars 1955.

Mlle C..., étudiante de 20 ans, entrée dans le service en mai 1954, à la suite d'un dépistage systématique pour une petite infiltration rétro-claviculaire droite avec expectoration positive. Ces bacilles étaient d'emblée résistants à la streptomycine.

Sous traitement antibiotique général, P.A.S. et I.N.H., nettoyage radiologique et négativation de l'expectoration.

A partir de septembre, la malade présente une poussée évolutive liée à une cavité située derrière le col de la première côte.

Malgré la persévérance du traitement antibiotique général, l'évolution n'est pas enrayée.

Avant de mettre en œuvre le traitement local prévu devant l'échec lié à une résistance clinique et de laboratoire aux antibiotiques majeurs, on fait un essai de néomycine, avec l'espoir qu'un nouvel antibiotique pourrait obtenir un résultat meilleur.

Les résultats ont été les suivants :

— du point de vue clinique : reprise de poids de 5 kilos, apyrexie obtenue en quelques jours,

— résultat radiologique dont témoignent les films.

Nous n'avons à enregistrer, parmi nos échecs, ni décès, ni même aggravation. Nous donnons un exemple d'échec qui permettra surtout de se rendre compte à quel type de malade s'est adressée cette thérapeutique.

M. D. O... présentait, le 22 février 1955, une infiltration bilatérale largement excavée surtout à droite, sur laquelle les divers traitements s'étaient soldés par des échecs successifs. Les bacilloscopies étaient bien entendu très positives.

Les aérosols de néomycine, comme les autres antibiotiques nébulisés ou administrés par voie générale, se sont montrés inefficaces du point de vue radiologique. On a enregistré seulement une légère reprise de l'état général.

Interprétation et critique des résultats.

L'activité de la néomycine sur les lésions de tuberculose pulmonaire paraît indiscutable.

La modestie de nos résultats s'explique par l'antisélection volontaire que nous avons faite : une seule malade (M^lle^ C...) présentait des lésions limitées et récentes, encore expectorait-elle (au début de son affection) des bacilles résistant à l'isoniazide et au P.A.S.

Un nombre beaucoup plus important de résultats favorables devrait donc être retrouvé avec des malades moins anciens dans la maladie.

Par ailleurs, l'efficacité de la néomycine n'est plus « neutralisée » par sa toxicité, pourvu que le produit soit administré en aérosols. Comme l'isoniazide et le P.A.S., elle semble dans ce cas être stockée au niveau du poumon pour ne passer dans le sang qu'ensuite, très progressivement et à des taux très faibles.

L'expérience semble donc encourageante et mérite d'être poursuivie. Certes, la place de cette méthode dans le traitement de la tuberculose pulmonaire est minime. Elle n'en garde pas moins un intérêt certain lorsque l'action des autres antibiotiques a été épuisée et que l'on doit recourir à un produit nouveau pour pouvoir encore améliorer l'état du patient.

Framycétine et Viomycine.

Nous parlerons bien moins de ces deux antibiotiques d'utilisation encore trop récente en aérosols.

Il ne nous est pas encore possible d'en indiquer les doses idéales, puisqu'on en est encore en cette matière à une période de tâtonnement.

— *La framycétine* (sulfate) nous a cependant donné sur une dizaine de malades, trois très bons résultats.

— *La viomycine* (sulfate) n'a été administrée que dans deux cas de tuberculose ulcéro-fibreuse datant de plusieurs années. Après un mois de traitement, elle a au moins permis à ces deux malades, chez lesquels plus rien n'agissait, de connaître une amélioration clinique indiscutable (1).

Tous ces malades furent naturellement biologiquement et cliniquement surveillés. Ni chez les uns, ni chez les autres, il n'y eut d'accident toxique, alors qu'administrée par voie générale, la viomycine par exemple provoquerait d'une façon *constante* des accidents rénaux et dans 50 % des cas au moins des manifestations de sensibilisation, des troubles nerveux (VIII[e] paire) et des perturbations électrolytiques du plasma.

On peut ici encore logiquement penser qu'en face de malades mieux sélectionnés, ces antibiotiques apporteront de meilleurs résultats et viendront enrichir la thérapeutique en prenant parmi les produits antituberculeux une place qui jusque là leur était refusée pour les dangers que faisait craindre leur administration.

---

(1) En outre, l'administration en aérosol en permet une concentration pulmonaire plus régulièrement étalée puisque au lieu de deux injections hebdomadaires (on ne peut faire davantage à cause des accidents toxiques) on soumet les patients à deux séances par jour de nébulisations.

CONCLUSIONS

L'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire est appliquée dans le service du Docteur Dumon depuis trois ans environ.

Les 280 sujets que nous avons soumis aux nébulisations étaient traités :

— soit par les aérosols « discontinus » comportant deux à quatre séances par jour,

— soit par les aérosols « subcontinus » où le patient, placé sous une cloche à oxygène spécialement montée, recevait son traitement onze à quatorze heures sur vingt-quatre.

Les produits employés ont été l'isoniazide à la dose de 125 mg. par séance, la dihydrostreptomycine à la dose de 0,50 g. par séance, ces deux produits étant utilisés soit séparément, soit à l'état de mélange « mixte ».

(Le P.A.S. a été fort peu utilisé, bien que la solution pour aérosols de ce produit soit actuellement employée comme solvant pour quelques antibiotiques encore à l'étude.)

L'hyaluronidase était constamment mêlée aux médicaments à nébuliser.

Le mélange était complété à son volume idéal par du sérum physiologique ou de l'eau bi-distillée.

La technique subcontinue utilisait l'isoniazide seulement et aux mêmes concentrations. La solution était renouvelée ad libitum.

Le gaz véhicule était l'air, ou l'oxygène selon l'état des sujets.

Des traitements généraux étaient toujours associés, au moins pendant les six premières semaines du traitement. Cette association, faite de principe, ne permet pas d'affirmer leur caractère indispensable dans ce mode de traitement.

Il n'y eut pratiquement jamais d'incidents ni d'accidents.

L'estimation des résultats est surtout faite d'après l'évolution radiologique ; les critères bactériologiques, cliniques et biologiques ne nous ayant pas paru différencier cette méthode des techniques de traitement courantes.

Chez 280 malades de tous types, nous avons enregistré :

51 résultats nuls, soit ..... 18,2 %

229 résultats favorables, soit ..... 81,8 %

avec 19,3 % de bons résultats,

36,1 % de très bons résultats,

26,4 % de guérisons complètes.

En ce qui concerne les aérosols discontinus, les meilleurs pourcentages furent obtenus dans le groupe des tuberculoses récentes, infiltrations nodulaires ou ulcérées. Les moins favorables chez les tuberculeux invétérés.

Les aérosols subcontinus ont permis d'obtenir 10 résultats favorables dont 3 guérisons chez 11 tuberculoses aiguës broncho-pneumoniques et d'une façon plus générale d'avoir plus de 71 % de bons résultats chez les tuberculeux fort graves qui y furent soumis.

La durée du traitement est un facteur important. Le nombre le plus intéressant de résultats favorables se situe au 9e mois. Schématiquement, les soins se poursuivent entre six mois et un an.

Ces trois types d'aérosols : isoniazide seule, streptomycine seule ou mélange « mixte » semblent agir d'une façon comparable malgré les pourcentages discordants qui donnent une efficacité meilleure au mélange mixte.

L'efficacité de cette méthode est conditionnée :

1° par la qualité de l'appareillage qui doit fournir des aérosols « vrais » tels que les a définis Paraf ;

2° par la présence de l'hyaluronidase dans le mélange antibiotique.

Le mode d'action des aérosols nous paraît lié à la haute concentration antibiotique réalisée au niveau des tissus malades et à une amélioration de l'état bronchique et bronchiolaire au voisinage des lésions.

Les résultats, vérifiés anatomiquement, paraissent montrer des séquelles beaucoup moins dangereuses pour l'avenir que celles obtenues avec les antibiotiques administrés par voie générale et les guérisons sont de ce fait plus solides.

Enfin, si la concentration médicamenteuse, au niveau du parenchyme, est élevée, l'élimination sanguine se fait très lentement. Cette particularité permet, dès maintenant, l'utilisation d'antibiotiques efficaces qui étaient de réputation dangereuse par leur toxicité ; administrés en aérosols, ils ne passent dans le sang qu'à des taux minimes et sans danger pour le rein, le sang et le système nerveux.

En dehors, par conséquent, des résultats très encourageants déjà obtenus avec la streptomycine et l'isoniazide, l'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire ouvre d'intéressantes perspectives d'avenir puisqu'elle est la seule méthode qui puisse faire utiliser sans danger, et avec des résultats heureux, comme nous l'avons vérifié, des produits comme la viomycine et la néomycine, dont on recherchait encore la formule d'utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

BARCALY W.-R., EBERT R.-H., LE ROY G.-V., AMNTHEI R.-W et ROTH L.-J. — Distribution et excrétion de l'isoniazide chez les tuberculeux. *J.A.M.A.*, 18 avril 1953, 1, 51, n° 16, 1384 - 1388, 2 fig., 5 tabl.

BENDA R., MORELEC R. et GUILBERT (Mme). — Etude du taux de concentration sanguine de l'isoniazide administré sous forme de perfusion intraveineuse ou per os. *Rev. Tub.*, 1953, 17, n° 3, 347-351, 3 tabl.

BENDA R., MORELEC R. et GUILBERT. — Taux de concentration dans le sang de l'isoniazide administré sous forme de perfusion intraveineuse. *Rev. Tub.*, 1953, 17, nos 1-2, 90-94.

BRETTONI B. — L'élimination urinaire de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Minerva Méd.*, 15 octobre 1952, 43, n° 83, 674-678.

BUNGER P. et al. — Recherches sur la diffusion de l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le liquide cephalorachidien. *Deutsch. med. Wschr.*, 19 septembre 1952, n° 38, 1162-1163, 2 fig.

GEKS F.-J. — Dosage quantitatif microbiologique de l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le sérum, le L.C.R. et l'urine. *Klin. Wschr.*, 15 novembre 1952, nos 43-44, 1041, 1 tabl.

HEIN J. et STECHER W. — Contrôles pendant et après traitement par l'hydrazide de l'acide isonicotinique de la tuberculose pulmonaire. *Wsch. Tub.*, 1953, 102, nos 3-5, 165-178, 10 fig.

JACOBS M.-B. — Microdosages des isoniazides dans le sang. *Science*, 31 juillet 1953, 118, n° 3057, 142-143.

LASS A. et BUNGER P. — Recherches sur la diffusion de l'isoniazide dans la circulation foetale dans le liquide amniotique et dans le lait maternel. *Klin. Wschr.*, 1er juillet 1953, 31, nos 25-26, 506-508, 3 fig.

DUMON G. — De l'inutilité des antibiotiques modernes en instillations bronchiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Sud Médical et Chirurgical*, 1952.

LASS A. — L'activation grâce à l'hyaluronidase, de l'absorption des substances tuberculostatiques administrées par inhalation. *Beitr. Klin.*, 106, 2, 104 (1951).

EHLERT. — La chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire par inhalation d'un facteur de diffusion. *Méd. Klin.* 46, 25-26, 761 (1951).

VOHDE H. — De la thérapie par les aérosols dans la tuberculose pulmonaire. *Deut. Méd. Wsch. Stuttgart* 77, 40, 31 octobre 1952, p. 1259.

WARNERY, Mlle BRIN et VOISIN R. — Aérosols de streptomycine, P.A.S., hyaluronidase. Premiers résultats. — Soc. de Phtis. du Sud-Est et Littoral Méditerranéen du 26 octobre 1952.

MORÈRE, ALBERTINI et PIETRI. — Essai d'utilisation de la strepto-

mycine en association avec l'hyaluronidase. Soc. de Pneumologie d'Algérie, séance du 8 novembre 1952.

DUMON G., COURTIEUX R., FRANCHINI G. — Aérosols d'I.N.H. et hyaluronidase dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (premiers résultats). Soc. de Phtis. du Sud-Est et Littoral Méditerranéen, 24 janvier 1953.

DUMON G. et COURTIEUX R. — Aérosols d'I.N.H. dans le traitement des lésions de tuberculose pulmonaire. Réunion de Pneumophtisiologie du Sud-Est et du Littoral Méditerranéen, janvier 1953.

DUMON G. — L'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire. Société de Médecine de Briançon, février 1954.

DUMON G., Mme DUMON-LÈGRE, TARANGER J. et CHANAS. — Essai de traitement des tuberculoses pulmonaires gravissimes par des aérosols subcontinus d'antibiotique et hyaluronidase. Premiers résultats. Réunion de Phtisiologie du Sud-Est et du Littoral Méditerranéen, 24 janvier 1954.

DUMON G., TARANGER J., PAYAN H. et Mme DUMON-LÈGRE. — Considérations anatomo-cliniques et thérapeutiques sur une tuberculose pulmonaire à rechutes. Réunion de Pneumo-Phtisiologie du Sud-Est et du Littoral Méditerranéen, mai 1954.

DUMON G., DUNAN, TARANGER et CHANAS. — Que peut-on attendre de l'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire ? *Acta Phtisiologica*, juin 1954.

DUMON G., TARANGER J. et CHANAS. — Emploi des aérosols subcontinus d'isoniazide et hyaluronidase dans les tuberculoses pulmonaires gravissimes. Société Française de la Tuberculose, 9 octobre 1954. In *Revue de la Tuberculose*, t. 18, n° 9, 1954.

DELARUE J., PAILLAS J., GOUYGOU G., BOCQUET L., BOUHEY S. et CHOMETTE G. — Etude anatomique des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques. *Revue de la Tuberculose*, n° 6, 1954.

BERNARD E., RENAULT P., CHRÉTIEN J., Mlle DUBOYS Y. et SELVARADJA. — Fermeture des cavités tuberculeuses sous l'influence des médications antibiotiques. - Vérifications anatomiques. *Revue de la Tuberculose*, n° 6, 1954.

DUMON G., TARANGER J. et COURTIEUX R. — Premiers résultats de l'emploi de la néomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Réunion de phtisiologie du Sud-Est et du Littoral Méditerranéen, mars 1955.

DUMON G., PAYAN H., TARANGER J. et COURTIEUX R. — Etude comparative de 3 cas d'exérèse pour tuberculose pulmonaire après antibiothérapie. Congrès de l'Union Médicale Méditerranéenne Latine, avril 1955.

DUMON G. — Antibiothérapie locale des lésions tuberculeuses, in *Titres et Travaux Scientifiques*, p. 57 (Marseille, mai 1955).

PARAF J., ZIVY, PARAF M., ROSENBERG et RAPAUD. — Les aérosols vrais d'antibiotiques et la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale* 61, 30 (2 mai 1953), pp. 627-628.

DUMON G., WARNERY M. — Antibiotiques et hyaluronidase associés en aérosols dans le traitement des lésions de tuberculose pulmonaire. 1er Congrès International de la Société de Chirurgie de la Méditerranée Latine (section Pneumophtisiologie), 22 mai 1953.

DUMON G., WARNERY M., VOISIN R. — 90 observations d'antibiotiques

et hyaluronidase associés en aérosols dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Société de Médecine de Marseille, 10 juin 1953.

VIDAL J. et Mlle HUSSON. — Les aérosols de streptomycine et hyaluronidase dans le traitement de la tuberculose chronique cavitaire. Soc. de Phtis. du Sud-Est et Littoral Méditerranéen (juin 1953).

VIDAL J. et Mlle HUSSON. — De l'emploi des aérosols de streptomycine et hyaluronidase dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique cavitaire. Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen (séance du 3 juillet 1953).

PARAF J., ZIVY, PARAF M., RAPAUD et ROSENBERG. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par les aérosols vrais d'antibiotiques. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 7-8, 1953, 211.

GUERITEE N. — Les hyaluronidases. Etat actuel de nos connaissances. Thèse, Paris (16 juin 1952), n° 494.

WAGNER R. et BUSSE H. — Aérosols d'I.N.H. dans la tuberculose pulmonaire. Arztliche Wschenschrift, Berlin 1953, 8, p. 300, in *J.A.M.A.*, vol. 152, n° 14, 1er août 1953, p. 1379.

LU ET APPROUVÉ.
Le Président de Thèse :
Prof. C. MATTEI

VU ET APPROUVÉ.
Le Doyen :
G. MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER N°
Aix, Juin 1955
Le Recteur : BLACHE.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 15

I. — TECHNIQUE.

A. Technique des aérosols discontinus.
1° Appareillage 17
2° Les produits employés 18
3° Les doses 19

B. Technique des aérosols subcontinus.
1° Appareillage 20
2° Gaz véhicule 20
3° Le produit nébulisé 20

C. Les traitements associés.
Les accidents et incidents 21

II. — LES CRITERES DE JUGEMENT.

A. Critères cliniques 23
B. Critères bactériologiques et biologiques 23
C. Critères radiologiques 24
D. Classification des résultats 24

III. — LES RESULTATS CLINIQUES

A. Résultats globaux 27
B. Résultats selon le type d'aérosol 29
1° Aérosols discontinus 29
a) Dans les tuberculoses « invétérées » 29
b) Dans les tuberculoses récentes 31
c) Dans les tuberculoses anciennes 34
2° Aérosols subcontinus 38
a) Résultats globaux 38
b) Résultats selon la forme de tuberculose 39
c) Résultats selon les modalités d'application de la méthode 44
C. Résultats selon les associations thérapeutiques 45
1° Malades soumis aux aérosols seulement 46
2° Malades soumis en outre à des traitements généraux. 47
D. Résultats selon la durée du traitement 51
E. Résultats selon l'antibiotique employé 52
1° Les produits et leurs modalités d'administration 52
2° Discussion des résultats 53
a) Aérosols d'isoniazide 53
b) Aérosols mixtes 53
c) Les autres modalités d'application 54

IV. — LES RESULTATS ANATOMIQUES

A. Anatomie pathologique des lésions traitées par les antibiotiques administrés par voie générale 57

B. Anatomie pathologique des lésions traitées par aérosols. 60

C. Conclusion 64

V. — PLACE DES AEROSOLS ANTIBIOTIQUES DANS L'ARSENAL ANTITUBERCULEUX

A. Le mode d'action des aérosols 65
1° Conditions d'action 65
2° Les diverses hypothèses 66

B. Place des aérosols en phtisiologie 69
1° En tant que traitement d'attaque 70
2° En tant que traitement d'entretien 70

VI. — PERSPECTIVES D'AVENIR

(Les aérosols de produits antituberculeux toxiques par voie générale.)

1° La néomycine en aérosols : premiers résultats 73
a) Justification de la méthode 73
b) Posologie, technique et indications actuelles 74
c) Résultats 75

2° Framycétine et viomycine en aérosols 80

CONCLUSION 81

Bibliographie 83

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.